

А.Стивенсон, Б.Дэвисон

МЕДИКО-
ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ



GENETIC COUNSELLING

by Alan Carruth Stevenson

M. A. (Oxon.), B. Sc., M. D. (Glas.), D. P. H. (Eng.), F. R. C. P.
London Medical Research Council, Population Genetics Unit, Oxford
Honorary Consultant in Medical Genetics, United Oxford Hospitals
and Oxford Regional Hospital Board. Lecturer in Medical Genetics
University of Oxford

and

B. C. Clare Davison

M. D., D. P. H. (Belf.), D. (Obst.) R. C. O. G.
Medical Research Council, Population Genetics Unit, Oxford

With assistance from :

Michael W. Oakes

M. Sc. (Birm.)
Medical Research Council, Population Genetics Unit, Oxford
WILLIAM HEINEMANN MEDICAL BOOKS LIMITED
LONDON

1970

Всер

А. Стивенсон, Б. Дэвисон

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Перевод с английского

Т. В. ПОСПЕЛОВОЙ и В. А. ПОСПЕЛОВА

Под редакцией и с предисловием

д-ра биол. наук Ю. Я. КЕРКИСА

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» • МОСКВА 1972

Книга посвящена одной из актуальнейших проблем медицинской генетики. После изложения основ генетики человека и общих принципов определения риска возникновения в семье того или иного заболевания при различных типах наследования авторы рассматривают более 500 различных наследственных заболеваний. За кратким описанием каждой болезни следуют конкретные указания по медико-генетическому консультированию при этой болезни. Большую ценность представляют приложения; в них показано, как производить расчеты риска при самых различных ситуациях и объемах данных, с которыми приходится встречаться на практике.

Предназначена для врачей различных специальностей и для генетиков.

Редакция биологической литературы

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию	5
Из предисловия авторов	8
Глава I. Введение	9
Глава II. Элементы генетики	15
Хромосомы	16
Митоз. Поведение хромосом при делении соматических клеток	17
Мейоз	19
Метафазные хромосомы соматических клеток человека	27
Хромосомные аномалии	30
Гены	38
Генотип и фенотип	41
Гетерозиготность и гомозиготность	41
Классификация генов	41
Мутационный процесс	43
Доминантность и рецессивность	44
Различная степень проявления вредных мутаций	46
Сцепление	48
Гены, сцепленные с полом	48
Некоторые особенности моногенных поражений	52
Антиципация (опережение)	52
Абиотрофия	53
Элементы популяционной генетики	53
Частота гена	53
Отбор	55
Повторно возникающие мутации	56
Равновесие между мутационным процессом и отбором	57
«Мутанты» и «сегреганты»	60
Символы, используемые для обозначения доминантных и рецессивных генов и их частот	61
Термин «носитель»	61
Прочие механизмы, поддерживающие равновесие частот генов	61
Полигенное наследование	64
Пороговые механизмы	65
Предсказания, основанные на моделях полигенного на-	

сле
Ст
Ли

Глава III

Типы с
Мо
Ош
дит
Си
ся
Вл
вер
Оценка
Эм
вст
ных
Оце
ски
Лит

Глава IV

Типы б
Аутосом
Спо
Поя
лен
ным
Аутосом
ностью
Вер
бра
ным
ния
Про
диче

Глава V. I

сче
Общие
Типы бр
О н
стот
и ж
ных
Част
Соот
ных

следования с пороговым эффектом	66
Степени родства	70
Литература	71
 Глава III. Принципы оценки риска	72
Типы оценки риска	73
Моногенные признаки	73
Оценка риска появления пораженного потомства у родителей с известным генотипом	73
Ситуация, когда генотипы родителей, консультирующихся по прогнозу потомства, не установлены	78
Влияние факта рождения в семье здоровых детей на вероятность специфичных генотипов у родителей	81
Оценка эмпирического риска	89
Эмпирическая оценка риска в случаях достаточно часто встречающихся заболеваний при наличии семейных данных	89
Оценка риска в случаях редких поражений, генетический механизм которых неизвестен	92
Литература	94
 Глава IV. Признаки, контролируемые аутосомными доминантными генами	95
Типы браков	95
Аутосомные доминантные гены с постоянной пенетрантностью	97
Спорадические случаи	98
Появление двух или более пораженных в первом поколении в случае признаков, контролируемых доминантными генами с постоянной пенетрантностью	99
Аутосомные доминантные гены с непостоянной пенетрантностью	100
Вероятности появления различных типов потомства в браке между пораженным индивидуумом и неродственным непораженным партнером (определение до рождения детей)	103
Проблемы, возникающие при консультировании спорадических случаев	106
 Глава V. Признаки, контролируемые рецессивными генами, сцепленными с X-хромосомой	109
Общие положения	109
Типы браков	110
О некоторых количественных соотношениях между частотами признаков у мужчин. Частоты генов у мужчин и женщин и частоты возникновения вредных рецессивных мутаций, сцепленных с X-хромосомой	113
Частота гетерозиготных женщин в популяции	113
Соотношение сегрегантов и мутантов среди гетерозиготных женщин	114

Доля пораженных мужчин — первых реципиентов новой мутации, т. е. мутантов	114
Предположение о гетерозиготности женщин	115
Подходы к оценке риска для рецессивных признаков, сцепленных с X-хромосомой	116
Оценка риска в случаях, когда ни один из прямых предков пораженного индивидуума не может быть идентифицирован как предположительно гетерозиготный носитель	136
Оценка вероятности того, что определенные непораженные женщины являются гетерозиготными носителями рецессивных генов, сцепленных с X-хромосомой	137
Выявление женщин — гетерозиготных носителей рецессивных генов, сцепленных с X-хромосомой	146
Глава VI. Признаки, контролируемые аутосомными рецессивными генами	149
Типы браков	149
Некоторые особенности наследования рецессивных генов	151
Некоторые аспекты распределения рецессивных генов в популяции	151
Спорадические случаи	152
Оценка риска	153
Брак между двумя гетерозиготами $Aa \times Aa$	153
Брак пораженного индивидуума с партнером, не состоящим с ним в родстве	153
Браки родственников пораженных индивидуумов с партнерами, не состоящими с ними в родстве	154
Примеры, иллюстрирующие оценку риска в случае поражений, вызываемых рецессивными генами, при неродственных браках	155
Влияние родственного брака на вероятность выщепления рецессивных признаков в семьях с вредными генами	157
Глава VII. Кровное родство	168
Общие замечания по поводу браков между родственниками	168
Вероятность мертворождений и преждевременной смерти в потомстве родственных браков	170
Потомство инцестных браков	171
Литература	173
Глава VIII. Нарушения, вызванные хромосомными аномалиями	174
Синдром Дауна	175
Величины риска для sibсов ребенка с синдромом Дауна	177
Спорадические случаи D/G-транслокационного синдрома Дауна	180
Трисомия по хромосомам группы D при синдроме Патау и по хромосомам группы E при синдроме Эдварда	186

Другие
Пол
Структу
Дел
Удв
Рец
Оце
ных
Кол
Аномали
Оце
дией
нии
Стр
Семейны
Лит

лава IX.

Грубые
системы
Анэ
Spin
Зат
Моз
Гид
Аген
Мик
Мак
Лиз
Пор
Апл
Моноген
центр
Заб
мые
Заб
мые
Заб
мые
Клиниче
забо
Пер
Туса
Заболе
к моно
ное пр
Бол
Дет
Эпи
Лит

Другие аутосомные анеуплоидии	187
Полиплоидия	190
Структурные аномалии аутосом	190
Делеции, или нехватки хромосомного материала	190
Удвоение части хромосомного материала	191
Реципрокные транслокации хромосомного материала	191
Оценка риска при нехватках, дупликациях и реципрок- ных транслокациях	194
Кольцевые и дицентрические хромосомы	194
Аномалии половых хромосом	194
Оценка риска для потомства индивидуумов с анеуплои- дией по половым хромосомам или мозаицизмом по ли- нии анеуплоидных клеток	195
Структурные аномалии половых хромосом	196
Семейный мозаицизм	197
Литература	197

глава IX. Дефекты и заболевания центральной нервной сис-
темы 199

Грубые врожденные пороки развития центральной нервной системы	200
Анэнцефалия	200
Spina bifida	201
Затылочная мозговая грыжа	201
Мозговая грыжа	202
Гидроцефалия	202
Агенезия мозолистого тела	206
Микроцефалия	206
Макроцефалия	207
Лизэнцефалия (агирия)	207
Порэнцефалия	208
Аплазия и дисплазия мозжечка	208
Моногенные заболевания с преимущественным поражением центральной нервной системы	208
Заболевания центральной нервной системы, определяе- мые аутосомными доминантными генами	210
Заболевания центральной нервной системы, определяе- мые аутосомными рецессивными генами	215
Заболевания центральной нервной системы, определяе- мые генами, сцепленными с X-хромосомой	218
Клинически и(или) генетически гетерогенные моногенные заболевания	218
Перонеальная амиотрофия (синдром Шарко — Мари — Туца)	219
Заболевания центральной нервной системы, не относящиеся к монофакторным, но при которых отмечено наследствен- ное предрасположение	226
Болезни двигательного нейрона	226
Детские церебральные параличи	230
Эпилепсия	233
Литература	237

Глава X. Дефекты и заболевания глаз	238
Дефекты век	239
Дефекты слезных желез и протоков	240
Анофтальм, микрофтальм, криптофтальм и циклопия	240
Анофтальм	240
Микрофтальм	241
Криптофтальм	241
Циклопия	242
Дефекты глазного яблока типа колобомы	243
Колобома радужной оболочки	243
Колобома хрусталика	243
Колобома сосудистой оболочки и сетчатки	243
Аниридия и врожденная аплазия радужной оболочки	243
Добавочные зрачки и эктопия зрачка (поликория и корэктопия)	244
Микрофакия, сферофакия и неправильная форма хрусталика	244
Остаточная зрачковая пленка (<i>membrana pupillaris persistens</i>)	244
Эктопия хрусталика	245
Псевдоколобома желтого пятна	245
Глаукома	245
Врожденная глаукома — буфтальм	246
Ювенильная глаукома	246
Первичная глаукома взрослых	247
Аномалии рефракции	248
Аномалии роговицы	248
Стафилома роговицы	248
Микрокорнеа	249
Уплотнение роговицы (<i>Cornea plana</i>)	249
Мегалокорнеа	249
Кератоконус	249
Задний эмбриотоксон	249
Дистрофии роговицы	250
Катаракта	250
Врожденные катаракты	251
Ювенильные катаракты	252
Пресенильные и сенильные катаракты	252
Функциональные нарушения	252
Ночная слепота	253
Дефекты цветового зрения	253
Дегенеративные заболевания сосудистой оболочки и сетчатки	253
Пигментный ретинит	254
Хориоретинальные абнотрофии	254
Склероз сосудистой оболочки	255
Дистрофия желтого пятна	255
Сотовидная дистрофия Дойна	255
Отслойка сетчатки	255
Наследственные формы атрофии зрительного нерва	256
Поражение наружных глазных мышц	256
Нистагм	256

Косоглазие
Синдром
Тёрка)
Литература

Глава XI. Умственная отсталость

Умственная отсталость
Психическая отсталость
Шизофрения
Эффект
Атипичная
Психоз
Литература

Глава XII. Глухота и слепота

Глухота как болезнь
Глухота как симптом
Глухота как следствие
ром Д
Другие
Синдром
Челюсть
Французская
Другие
Х-сцепленное
Связанное
ский к
Связанное
зультат

Постнатальное

нием

Глубокая
(«глухонемая»)

Аутосомно-доминантно
Аутосомно-рецессивно
Х-сцепленное

Основы отологии

Глубокая
Аутосомно-доминантно

Отосклероз
Глухота
уха с

Литература

Глава XIII. Мышечные дистрофии

Мышечные дистрофии
Проявления
фия у

Косоглазие	257
Синдром Дюэйна (синдром Стиллинга — Дюэйна — Тёрка)	257
Литература	258

Глава XI. Умственная отсталость и психические болезни . . . 259

Умственная отсталость	259
Психические болезни	266
Шизофрения	266
Эффективные психозы	268
Атипичные психозы	269
Психозы у детей	269
Литература	270

Глава XII. Глухота 271

Глухота как часть того или иного синдрома	272
Глухота с пигментным ретинитом (синдром Ушера)	272
Глухота и зоб (синдром Пендреда)	272
Глухота и дефект проводящей системы сердца (синдром Джервела и Ланге — Нильсона)	273
Другие аутосомно-рецессивные синдромы	273
Синдром Ваарденбурга	273
Челюстно-лицевой дизостоз типа Тричера — Коллинза — Франчесетти — Клейна	276
Другие аутосомные доминантные синдромы	276
Х-сцепленные синдромы, связанные с глухотой	277
Связанные с врожденной глухотой синдромы, генетический компонент которых не известен	277
Связанные с глухотой синдромы, возникающие в результате внутриутробного поражения плода	277
Постнатальная приобретенная глухота с ранним проявлением	278
Глубокая идиопатическая глухота воспринимающего типа («глухонмота»)	279
Аутосомно-рецессивная глухота	280
Аутосомно-доминантная глухота	281
Х-сцепленная рецессивная глухота	281
Основы оценки риска	281
Глубокая неохарактеризованная детская глухота	281
Аутосомная доминантная глухота воспринимающего типа	285
Отосклероз	286
Глухота при аномалиях развития наружного и среднего уха с поражением внутреннего уха (или без него)	287
Литература	287

Глава XIII. Аномалии мышц 288

Мышечные дистрофии	288
Проявляющаяся в детском возрасте мышечная дистрофия у мужчин	288

Проявляющаяся в детском возрасте мышечная дистрофия у женщин	290
Дистрофия мышц тазового пояса	291
Плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия	291
Оценка риска	291
Выявление носителей X-сцепленной мышечной дистрофии биохимическими методами	291
Менее распространенные типы мышечной дистрофии	293
Дистальная мышечная дистрофия Говера	293
Врожденные мышечные дистрофии	293
Другие аномалии мышц	294
Литература	295
Глава XIV. Болезни с преимущественным поражением скелета	296
Генерализованные поражения скелета	296
Эпифизарные дисплазии	297
Хондродисплазии (физарные дисплазии)	293
Метафизарные дисплазии	301
Диафизарные дисплазии	302
Смешанная группа поражений скелета	304
Дизостозы, характеризующиеся аномалиями черепа, лица и генерализованными аномалиями скелета	308
Аномалии конечностей	311
Литература	316
Глава XV. Аномалии и болезни органов пищеварения	317
Болезни, определяемые единичными генами	317
Врожденные аномалии, определяемые неединичными генами	319
Другие аномалии и болезни органов пищеварения	326
Литература	328
Глава XVI. Аномалии и болезни мочеполовой системы	329
Аномалии половых органов у мужчин	333
Аномалии женских половых органов	335
Недифференцированный тип наружных половых органов у новорожденных	336
Гипогонадизм у мужчин	338
Аномалии полового развития у женщин	340
Литература	345
Глава XVII. Аномалии и болезни сердечно-сосудистой системы	346
Врожденные пороки сердца	346
Некоторые общие соображения	346
Некоторые причины затруднений при оценке риска	347

Глава X

Забол
нами

Л

Забол
нами

Х-

Идент
следов

Их

Об

Бу

Эк

По

Не

На

лез

Ли

Глава XI

Наруш

Са

Му

Наруш

Ли

Др

Врожд

Пе

Ам

нал

Наруш

По

Наруш

На

На

Забол

Другие

Болезн

Бол

По

Ряд обобщений, которые могут послужить отправной точкой при оценке риска	349
Оценка риска	349
Пороки сердца, связанные с другими аномалиями	355
Другие аномалии сердца	356
Семейная кардиомиопатия	357
Ишемическая болезнь сердца	358
Литература	359
Глава XVIII. Наследственные болезни кожи	360
Заболевания, определяемые аутосомными доминантными генами	360
Ладонно-подошвенный гиперкератоз	361
Заболевания, определяемые аутосомными рецессивными генами	362
Х-сцепленные рецессивные заболевания	362
Идентичные или сходные заболевания, которые могут наследоваться по-разному	362
Ихтиозы	363
Облысение	363
Буллезный эпидермолиз	365
Эктодермальные дисплазии	365
Псориаз	365
Невусы и гемангиомы	368
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю — Ослера — Вебера)	369
Литература	369
Глава XIX. Нарушения обмена веществ	370
Нарушения углеводного обмена	370
Сахарный диабет	372
Мукополисахаридоз	375
Нарушения жирового обмена	377
Липопроотеидемии	377
Другие липидозы	377
Врожденные нарушения аминокислотного обмена	379
Первичные нарушения аминокислотного обмена	379
Аминоацидурии, связанные с поражением почечных канальцев	379
Нарушения пуринового обмена	381
Подагра	381
Нарушения обмена порфирина и гема	383
Наследственные порфирии	383
Нарушения обмена гема	385
Заболевания, связанные с обменом металлов	385
Другие нарушения обмена	386
Болезни эндокринных желез	387
Болезни щитовидной железы	387
Поражения паращитовидных желез	389

Поражения гипофиза	389
Нарушения метаболизма стероидов	390
Литература	390
Глава XX Наследственные болезни крови	392
Анемии	392
Наследственные гемолитические анемии	392
Гемолитические анемии как проявление гемоглобинопатии	394
Наследственные негемолитические анемии	391
Аутоиммунные гемолитические анемии	395
Аутоиммунные негемолитические анемии	395
Аутоиммунная гипохромная анемия	396
Истинная полицитемия	397
Нарушения свертывания крови	397
Недостаточность факторов свертывания	397
Тромбоцитарная недостаточность	398
Агаммаглобулинемия — гипогаммаглобулинемия	398
Метгемоглобинемия	399
Литература	399
Глава XXI. Опухоли	400
Опухоли, определяемые в основном единичными генами	400
Рак отдельных органов	404
Лейкемии	408
Раковые семьи	409
Литература	410
Глава XXII. Медико-генетическое консультирование беременных; действие мутагенных и тератогенных агентов	411
Спонтанный аборт	411
Аборт, связанный с хромосомными аномалиями или вызванный ими	411
Случаи спонтанного аборта при нормальных хромосомах у родителей (цитологические данные о плоде отсутствуют)	412
Пузырный занос	413
Гидрамнион	413
Аномалии развития в потомстве у женщин с врожденными аномалиями матки	414
Внутриутробные инфекции	414
Внутриутробная цитомегалическая инфекция	415
Внутриутробная инфекция вирусом краснухи	415
Риск, связанный с действием ионизирующего излучения	419
Генетический риск	419
Гибель половых клеток и стерилизация под действием ионизирующего излучения	422

Тер
Рис
обл
Генетич
химичес
Тератог
химичес
Определ
ческой

Лит

Глава XX

Синдром

Ауто

Ауто

Синд

ракт

Смешанн

Ауто

Rh-н

Случ

деле

Лите

Глава XXI

Приложен

Родо

зигот

Родо

зигот

сульт

Родо

на ос

Велич

дичес

Приложен

Приложен

1. Апр

у ко

род

Тератогенное действие ионизирующего излучения . . .	423
Риск возникновения лейкемии и других опухолей после облучения плода in utero	424
Генетический эффект лекарственных препаратов и других химических соединений	424
Тератогенное действие лекарственных препаратов и других химических соединений	424
Определение состояния плода путем исследования амниотической жидкости	426
Литература	427
Глава XXIII. Некоторые синдромы и заболевания	429
Синдромы	429
Аутосомные доминантные синдромы	429
Аутосомные рецессивные синдромы	429
Синдромы с неустановленным типом наследования, характеризующиеся высокой частотой в семьях	431
Смешанная группа заболеваний	431
Аутоиммунные болезни	434
Rh-несовместимость между матерью и плодом	437
Случаи множественных врожденных аномалий неопределенного характера	437
Литература	438
Глава XXIV. Наши пациенты и волнующие их проблемы	440
Приложение 1. Более сложные ситуации при консультировании в случаях аномалий, определяемых аутосомными доминантными генами с постоянной пенетрантностью	445
Родословные, в которых был предположительно гетерозиготным предок	445
Родословные, в которых был предположительно гетерозиготный предок, а все дети лица, обратившегося в консультацию, не поражены	447
Родословные, для которых величину риска определяют на основе появления спорадического случая	450
Величина риска для sibса одного из родителей в спорадическом случае	453
Приложение 2. Оценка пенетрантности	456
Приложение 3. Некоторые трудности, связанные с определением риска в случае X-сцепленных признаков	460
1. Априорные вероятности гетерозиготности женщины, у которой нет ни пораженных sibсов, ни пораженных родственников с материнской стороны	461

2. Влияние наличия непораженных братьев и сыновей на оценку вероятности гетерозиготности матери пораженного мальчика (случай спорадический)	461
3. Влияние наличия непораженных братьев и дядей на вероятность для гетерозиготной женщины быть мутантной или сегрегантной гетерозиготой	468
4. Сочетание биохимических вероятностей с данными родословных	470
Приложение 4. Расчет коэффициента инбридинга	474
Простой случай кровного родства, когда родители ребенка имеют только одного или двух общих предков .	474
Литература на русском языке	487
Предметный указатель	488

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу:

129820, Москва, И-110, ГСП,
1-й Рижский пер., 2,
издательство «Мир».

А. Стивенсон, Б. Дэвисон

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Редактор Е. А. Яновская Художник А. П. Купцов
Художественный редактор Ю. Л. Максимов
Технический редактор Н. И. Борисова
Корректор Н. А. Гиря

Сдано в набор 24/V 1972 г. Подписано к печати 20/XI 1972 г. Бум. кн. журн.
84×108 1/32 = 7,88 бум. л. Усл. печ. л. 26,46 Уч.-изд. л. 23,85 Изд. № 4/6199
Цена 1 р. 86 к. Заказ 202

Издательство «Мир»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ордена Трудового Красного Знамени
Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой
«Союзполиграфпрома» при Государственном комитете Совета Министров СССР
по делам издательств, полиграфии и книжной торговли
г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Среди вышедших у нас за последние годы довольно многочисленных книг по различным вопросам медицинской генетики нет ни одной, которая была бы посвящена медико-генетическому консультированию. Само собой разумеется, что при решении вопроса о том, иметь или не иметь ребенка в случае явной или предполагаемой наследственной отягощенности, последнее слово принадлежит только самим родителям. Медико-генетические консультации призваны оказать помощь при решении этого, порой нелегкого, вопроса. Главная обязанность врачей-генетиков, работающих в таких консультациях, заключается в том, чтобы определить риск в каждом отдельном случае и дать квалифицированный совет родителям. Легко понять, что расширение сети консультаций — один из важнейших путей снижения частоты наследственных аномалий и заболеваний, проявляющихся не только у новорожденных и детей, но и в зрелом возрасте. По мере повышения общей культуры населения и распространения биологических и, в частности, генетических знаний люди все чаще обращаются в медико-генетические консультации.

Врачам-генетикам приходится отвечать на самые разнообразные и весьма важные для каждой семьи вопросы. Это чрезвычайно ответственная миссия, требующая высокой квалификации консультирующего врача.

Предлагаемая вниманию читателя книга представляет собой по существу практическое руководство для врачей, работающих в медико-генетических консультациях. Особая ценность книги состоит в том, что в ней рассматриваются самые разнообразные врожденные аномалии и заболевания, как редкие, так и более частые, а

также единичные, или так называемые «спорадические» случаи, наследование которых нельзя проследить в родословной. Авторы подробно анализируют различные типы наследования, с которыми приходится сталкиваться при анализе родословных, указывая во многих случаях источники возможных ошибок при оценке риска.

С каждым годом выявляется все больше врожденных аномалий с несомненным генетическим компонентом. Вышедшая в конце 1971 года третьим изданием известная сводка Маккьюсика (A. McKusik «Mendelian inheritance in man. Catalog of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes») охватывает 1876 различных наследственных признаков и аномалий человеческого организма. Многие из них нашли отражение в книге А. Стивенсона и Б. Дэвисона.

Важную часть книги составляют приложения, в которых авторы приводят конкретные примеры расчетов риска в сложных ситуациях. На первый взгляд эти расчеты кажутся запутанными и воспринимаются с трудом. Однако знание генетики и знакомство с основными положениями теории вероятностей позволят врачам преодолеть эти трудности.

Необходимо отметить еще одно важное обстоятельство, без которого невозможно полноценное генетическое консультирование и которое достаточно ясно подчеркивается авторами: мы имеем в виду тесный контакт между врачом-генетиком, терапевтом и врачом-специалистом, уточняющим диагноз заболевания. Во многих случаях точность клинического диагноза является решающим условием полноценного консультирования. В связи с этим необходимо подчеркнуть важность разнообразных и зачастую сугубо специальных биохимических исследований, необходимых для диагностики заболевания или для определения носительства (гетерозиготности). Поэтому обязательным условием, обеспечивающим надежность медико-генетического консультирования, должно быть создание при медико-генетических консультациях биохимических лабораторий.

Важнейшим путем для предотвращения распространения в популяции вредных генов, присутствующих как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии, явля-

ется пропа-
слоев насе-
консультаци-
мероприятия
загрязнений
факторами и
спонтанного
данной книги
развитию ме-
бы у нас в ст-
Книга не
ствие точных
рассматриваем
ным, если бы
практическом
В заключе-
всем, кто оказ-
вода — В. П. З-
миной, Ю. П.
которых испол-
любезно просм-
баум.
Мы сочли п-
литературы по
вышедшей за

ется пропаганда генетических знаний среди широких слоев населения и развитие сети медико-генетических консультаций. Столь же большое значение имеют все мероприятия по охране среды обитания человека от загрязнений различными мутагенными и тератогенными факторами и изучение эндогенных и экзогенных причин спонтанного мутагенеза. Мы надеемся, что появление данной книги на русском языке будет способствовать развитию медико-генетической консультационной службы у нас в стране.

Книга не лишена недостатков. Один из них — отсутствие точных данных о частоте в популяции многих рассматриваемых заболеваний. Было бы также полезным, если бы авторы подробнее останавливались на практическом значении различных величин риска.

В заключение хотелось бы выразить благодарность всем, кто оказал нам помощь при редактировании перевода — В. П. Эфроимсону, Л. Г. Калмыковой, М. Г. Блюминой, Ю. П. Никитину и О. С. Антонову. Главы, в которых использованы элементы теории вероятностей, любезно просмотрели З. С. Никоро и Э. Л. Наппельбаум.

Мы сочли полезным добавить в конце книги список литературы по общим вопросам медицинской генетики, вышедшей за последние годы на русском языке.

Ю. Я. Керкис

ИЗ ПРЕДИСЛОВИЯ АВТОРОВ

Мы надеемся, что книга окажется полезной при консультировании по поводу наследственных и врожденных заболеваний. Каждому врачу в его клинической практике время от времени приходится сталкиваться с такими проблемами, но особенно часто они возникают перед терапевтами, педиатрами и акушерами. При рассмотрении различных аномалий и заболеваний авторы, как правило, указывали, в каких случаях оценка риска не представляет больших трудностей для практического врача, а в каких по тем или иным причинам — генетического, статистического или диагностического характера — необходимо привлечь специалиста.

Поскольку один человек не может иметь достаточно глубокие знания во всех областях медицины, авторам книги приходилось не раз обращаться за помощью к своим коллегам и обсуждать с ними излагаемый материал. Эти совместные обсуждения помогли нам избежать многих ошибок и углубить содержание книги. Однако за окончательный вариант мы готовы нести полную ответственность.

Медики
чено преж
роятность
ной или
обращатьс
иметь реб
редко и по
ся столкн
вопросами
лекарствен
ния, усыно
ностью, пр
Термин
идеален, н
более уда
означает д
консультир
события, с
«генетичес
бы содерж
прогноз по
сультанта
точной оц
оценки бу
именно в
прервать
дители.
В наш
точность
точный ди
дования,

ГЛАВА I

ВВЕДЕНИЕ

Медико-генетическое консультирование предназначено прежде всего для тех, кто хочет узнать, какова вероятность появления в их семье той или иной врожденной или наследственной аномалии. За советом могут обращаться супруги перед тем, как принять решение иметь ребенка или когда они его уже ожидают, а нередко и после его рождения. Консультантам приходится сталкиваться и с другими самыми разнообразными вопросами — не опасен ли для потомства тот или иной лекарственный препарат, каковы последствия облучения, усыновлять ли ребенка с отягощенной наследственностью, прерывать ли беременность и т. п.

Термин «генетическое консультирование» далеко не идеален, но мы затрудняемся предложить что-нибудь более удачное. Начать с того, что «консультировать» означает давать советы, рекомендации; генетическое же консультирование сводится лишь к оценке вероятности события, степени риска. Некоторые считают, что термин «генетическое прогнозирование» больше соответствовал бы содержанию книги, где все внимание направлено на прогноз потомства. Можно возражать, что задачу консультанта нельзя ограничивать лишь как можно более точной оценкой риска и разъяснением смысла такой оценки будущим родителям. Однако его роль состоит именно в этом. Иметь ли следующего ребенка или же прервать беременность могут решать только сами родители.

В нашей книге неоднократно подчеркивается, что точность оценки риска зависит от того, возможен ли точный диагноз аномалии, известен ли тип ее наследования, имеются ли сведения, позволяющие делать

эмпирические оценки. В отдельных случаях диагноз не вызывает сомнений. Например, если в семье, один из членов которой страдает плече-лопаточно-лицевой формой мышечной дистрофии, или в семье, среди членов которой есть альбинос, рождается анэнцефал, для специалиста картина достаточно ясна. Однако часто, прежде чем дать квалифицированный совет, приходится уточнять клинический и генетический диагноз. Например, болезнь, которая определяется в клинике как прогрессирующая детская мышечная дистрофия, обычно наследуется как признак, сцепленный с X-хромосомой, однако это бывает не всегда, а патологическое состояние, обусловленное хромосомной аномалией, может и не наследоваться.

При изучении случаев врожденных или наследственных аномалий необходимо как можно полнее собирать семейный анамнез. Такой анамнез помогает выяснить генетическую конституцию обоих родителей или одного из них, а в случае заболеваний, предрасположение к которым определяется несколькими генами, данные семейного анамнеза можно использовать для оценки риска. Так, если в случае мышечной дистрофии выясняется, что дядя ребенка с материнской стороны или даже дядя матери страдает этой болезнью, то на основании одной лишь родословной можно сказать, что мать ребенка — носитель аномального гена (гл. V). Или другой пример. Мужчина, страдающий миопией, хочет выяснить, какова вероятность возникновения этой аномалии рефракции у его ребенка; при отсутствии других случаев близорукости в семейном анамнезе вероятность эта значительно ниже, чем в случае близорукости у одного из родителей этого мужчины; если же миопией страдает и кто-либо из сибсов другого его родителя, то вероятность становится еще выше.

Однако на память человека не всегда можно положиться; есть семьи, где о родственниках вообще почти ничего не знают; существуют, кроме того, и «семейные тайны» (пресловутый «скелет в шкафу»), так что данные семейного анамнеза всегда требуют тщательной проверки. Приведем два примера. Мужчина с синингомиелией утверждал, что его мать страдала тем же забо-

леванием; у нее были сильные иррадиирующие боли в руке; она умерла в возрасте 40 лет. Однако по истории болезни оказалось, что у его матери был рак молочной железы; боли же носили вторичный характер. В другом случае женщина с аденомой сальной железы сообщила, что ее брат умер от опухоли мозга. Однако в акте вскрытия значилось, что у него был туберозный склероз; симптомы же повышенного внутричерепного давления были вызваны некрозом мозга и кровоизлиянием.

Данные семейного анамнеза принято представлять в виде родословной, которая должна включать детей, рожденных живыми, случаи мертворождений и спонтанных аборт в поколении пробанда, а также в предшествующих и последующих поколениях. Число интересующих нас поколений в родословной зависит от данной конкретной аномалии. Надежность же собранных сведений о наличии этой аномалии у родственников варьирует в широких пределах.

В родословную заносится фамилия (у замужних женщин, кроме того, девичья фамилия), дата и место смерти. Это облегчает розыски историй болезни и свидетельств о смерти.

Во всех случаях, когда за советом обращаются муж и жена, необходимо задать вопрос, не состоят ли в родстве не только они сами, но и родители каждого из них. Кровное родство нередко стараются скрыть; во всяком случае, такой вопрос порой вызывает смущение. Иногда его истолковывают как попытку выяснить у супругов, состоят ли они в законном браке. Каждый консультирующий врач может сформулировать этот вопрос по своему усмотрению. Однако такое замечание, как «нет ли между вами родства?» и следующее за ним шутовое: «даже в сорок втором колене?» и другие вопросы подобного рода следует признать удачными. Конечно, вопрос можно задавать в любой форме, главное — чтобы его правильно поняли.

В этой книге мы, как правило, приводим лишь одно значение вероятности для характеристики степени риска, хотя в отдельных случаях имели возможность указывать определенный диапазон значений. Величины

риска выражали в простых дробях, а не в процентах и не в десятичных дробях. За исключением нескольких случаев, установить доверительные интервалы для этих единичных значений невозможно, и мы этого не делали. Как будет видно из дальнейшего, во всех случаях, особенно если речь шла об эмпирическом риске, мы указывали среднее значение; хотя ясно, что в зависимости от обстоятельств степень риска меняется в широких пределах. По данным для одной семьи невозможно определить, является ли величина риска высокой или низкой, и наиболее точной оценкой будет среднее значение, полученное на основании данных по многим семьям. В гл. III мы обсудим этот вопрос более подробно.

Часто утверждают, что нет необходимости указывать численное значение вероятности, а достаточно определять ее словесно: «высокая», «невысокая» или «низкая». Нам представляется весьма сомнительным, чтобы кого-то могли удовлетворить такие общие фразы. Далее утверждают, что, хотя имеется много случаев, когда величина риска очень высока (обычно при моногенном наследовании), тем не менее встречаются ситуации, где вероятности имеют промежуточное значение между высокими и теми, которые лежат в области $\frac{1}{50}$ и ниже,

т. е. «пренебрежимо» малы по сравнению с вероятностью для любого ребенка в популяции родиться мертвым, рано умереть или унаследовать тяжелое заболевание. Соглашаясь с тем, что эта вероятность для популяции в целом может иметь высокие и низкие значения, мы считаем, что степень риска следует выражать одним численным значением и что большинство этих значений как раз и будет промежуточным. По нашему мнению, одно-единственное значение вероятности не только лучше отражает истину, но и более понятно для тех, кто обращается за советом. Как правило, людям нетрудно объяснить смысл среднего значения как наилучшей оценки риска; тем же, кому это понять трудно, легче запомнить одну цифру и понять ее смысл, пользуясь своими повседневными представлениями о шансах выиграть пари или выиграть на скачках.

Врачи в различной мере знакомы с теоретической генетикой и цитогенетикой, но даже тем, кому хорошо известны общие положения этих наук, полезно освежить в памяти некоторые разделы. Поэтому в следующей главе дан краткий очерк тех разделов генетики человека, которые имеют непосредственное отношение к рассматриваемым в книге проблемам. Эта глава далась нам не легко, так как мы стремились сделать изложение максимально сжатым. Возможно, что некоторые сочтут эту главу слишком краткой и трудной для чтения, а другие — чрезмерно элементарной. В расчете на тех, кому она покажется недостаточно полной, в конце приведен список книг для дополнительного чтения.

В ряде случаев для оценки степени риска необходимо использовать элементы теории вероятностей. В самых элементарных вероятностных расчетах нетрудно разобраться. Однако если используется длинная цепь таких выкладок, то требуется известная скрупулезность и внимание, так как здесь легко допустить элементарные логические или арифметические ошибки. В гл. IV—VI содержится много простых примеров применения вероятностных методов.

Читатель, несомненно, отметит существенные различия в объеме информации относительно разных патологических состояний. Меньше всего сказано о тех аномалиях или заболеваниях, которые не представляют серьезных трудностей для диагностики и наследуются по прямой линии; в таких случаях мы ограничивались названием болезни и указанием на характер наследования соответствующего единичного гена. В этих случаях величину риска определяют, пользуясь рекомендациями для трех простых типов наследования (гл. IV—VI).

Другие виды патологии по ряду причин рассматриваются более подробно. Это либо широко распространенные заболевания, с которыми приходится особенно часто сталкиваться при консультировании (эпилепсия, диабет), либо аномалии, при которых оценка степени риска особенно затруднительна (например, хорей Гентингтона или другие пресенильные дегенеративные процессы в мозгу, проявляющиеся в позднем возрасте). Кроме того, есть заболевания, симптомы которых

клинически сходны или трудно различимы, но которые наследуются по-разному; в подобных случаях точный диагноз особенно важен; примером могут служить хондродистрофии и прогрессирующие мышечные дистрофии. Аномальный признак может представлять собой изолированный дефект, а может быть компонентом целого синдрома; в таких случаях важно провести дифференциальную диагностику, так как синдром и отдельная аномалия порой наследуются по-разному; в качестве примера можно указать на такие аномалии развития, как заячья губа или волчья пасть, с одной стороны, и синдромы, которые включают эти аномалии, — с другой.

Что касается библиографии, то мы не приводили ссылок на литературу по каждому из сотен упомянутых здесь заболеваний и не пытались подкрепить все свои рассуждения цитатами. Оценка эмпирического риска для многих заболеваний является итогом рассмотрения множества опубликованных данных; такие данные трудно согласовать друг с другом, так как они получены различными способами; мы не приводили здесь ссылок на все имеющиеся данные. Наконец, мы не считали обязательным давать ссылку на источник при таких, например, утверждениях: «болезнь была отмечена у ребенка и у одного из родителей».

Таким образом, мы пошли на компромисс, упоминая лишь отдельные ключевые работы или редкие источники и приводя в конце главы основные учебные пособия, лучшие из новейших обзоров, а также труды конференций и симпозиумов, которые можно использовать не только как дополнительную литературу, но и как источник новых ссылок. Приняв такую систему, мы рискуем вызвать недовольство у тех читателей, которые, заинтересовавшись каким-либо конкретным положением, захотят ознакомиться с оригинальной работой. Но зато мы обошлись без огромного библиографического указателя, который, будучи уместным в обзорной или теоретической работе, излишне усложнил бы наше практическое руководство.

ГЛАВА II

ЭЛЕМЕНТЫ ГЕНЕТИКИ

Информация, необходимая для поддержания вида, а также для нормального развития индивидуума и обеспечения его физиологического гомеостаза, содержится в хромосомах, заключенных в клеточных ядрах, и передается из поколения в поколение через мужские и женские гаметы. Это общее положение в основном правильно, хотя вполне возможно, что у человека, так же как и растений, существуют и какие-то *цитоплазматические* органеллы, имеющие отношение к наследственности. В зависимости от фазы клеточного цикла хромосомы представляют собой палочковидные или нитевидные образования; у человека, как и у большинства млекопитающих, они парные, так что в каждой клетке нормального индивидуума содержится четное число хромосом.

У человека диплоидное число хромосом равно 46. В процессе образования сперматозоида и яйцеклетки из диплоидных первичных половых клеток только одна хромосома из каждой пары попадает в зрелую гамету, так что число хромосом в ней становится гаплоидным (23). Когда яйцеклетка оплодотворяется сперматозоидом, гаплоидные ядра гамет сливаются, образуя одно диплоидное ядро зиготы — первой соматической клетки нового организма. В процессе последующих делений зиготы, или митозов, возникают диплоидные дочерние клетки, которые многократно делятся и дифференцируются, образуя новый организм.

Если бы генетический материал гаплоидного набора хромосом у всех людей был одинаковым и, стало быть, каждый человек получал бы от обоих родителей идентичные наборы хромосом (не считая половых), то все индивидуальные различия определялись бы

исключительно влиянием среды — *in utero* и в постнатальный период. В действительности же нельзя найти двух совершенно одинаковых особей, за исключением идентичных близнецов; наблюдаемое разнообразие в значительной мере отражает различия в генетическом материале родительских хромосом.

В этой главе мы кратко и схематично изложим основы генетики, не останавливаясь на тех вопросах, которые не имеют прямого отношения к главной задаче нашей книги. Существует много превосходных руководств по общей генетике, цитологии и медицинской генетике, которыми читатель может воспользоваться для дополнительного чтения. В этих книгах можно найти подробное изложение современных представлений молекулярной генетики о химической природе генетического материала, о принципах кодирования и хранения генетической информации, а также о роли генетического материала в запуске синтеза огромного числа необходимых организму сложных веществ. Для наших же целей, за отдельными исключениями, вполне применимы традиционные генетические концепции и такие термины, как гены, хромосомы и т. п.

ХРОМОСОМЫ

Основу хромосомы составляют длинные нитевидные двуспиральные молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Две цепи двойной спирали ДНК соединены по длине поперечными связями и закручены относительно друг друга так, что по внешнему виду молекула ДНК напоминает закрученную вокруг своей оси веревочную лестницу. Степень спирализации и соответственно длина хромосом зависят от фазы клеточного цикла. В каждой хромосоме есть небольшие, неокрашивающиеся участки, называемые *центромерами*, которые участвуют в расхождении хромосом в митозе. Внешний вид хромосом в значительной мере зависит от положения центромеры.

Для удобства 22 пары хромосом, одинаковые у обоих полов, называют *аутосомами*. 23-я пара — это половые хромосомы. У женщины имеются две одинаковые хро-

мосомы среднего размера, так называемые X-хромосомы. У мужчин эта пара состоит из одной X-хромосомы, такой же как у женщины, и меньшей по размеру Y-хромосомы. Следовательно, женский хромосомный набор можно выразить формулой — $44 + XX$, а мужской — $44 + XY$.

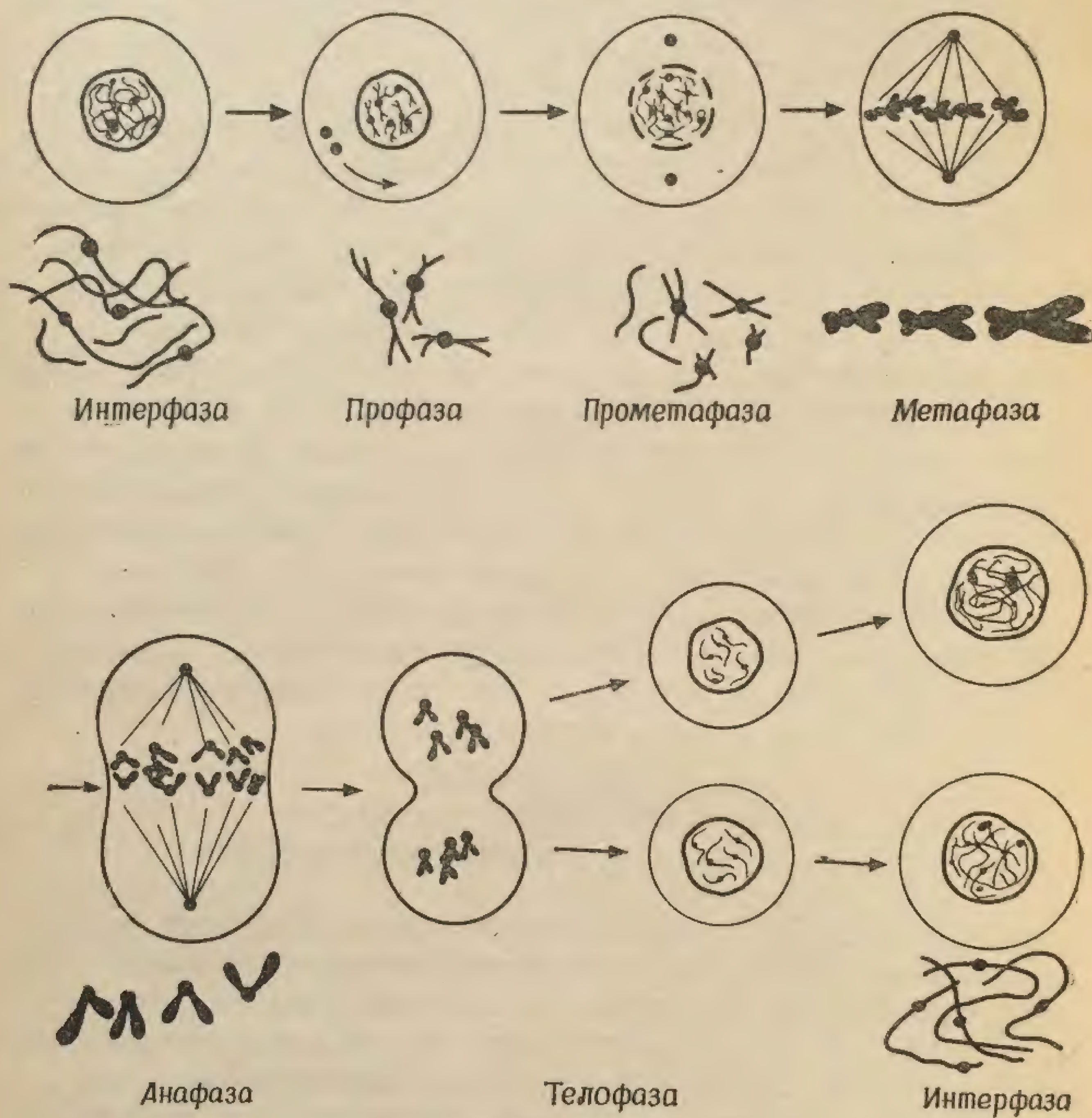
Клетки, хромосомный набор которых кратен гаплоидному числу 23, называют *эуплоидными*, клетки же с хромосомным набором, не кратным 23, — *анеуплоидными*. Так, гаметы, содержащие 23 хромосомы, равно как и все клетки нормального индивидуума, имеющие 46 хромосом, являются эуплоидными; клетки же, содержащие 47 хромосом (как это бывает в большинстве случаев синдрома Дауна) или 45 хромосом (как при синдроме Тернера, когда имеется только одна X-хромосома), относятся к анеуплоидным. Клетки с добавочной хромосомой в одной из пар набора, как в случае синдрома Дауна, называются *трисомными*, а при отсутствии одной хромосомы в паре — *моносомными*.

В тех случаях, когда число хромосом является эуплоидным, но их больше 46, клетки называются *полиплоидными*. Например, клетки с 69 хромосомами называют *триплоидными*, а с 92 — *тетраплоидными*.

МИТОЗ. ПОВЕДЕНИЕ ХРОМОСОМ ПРИ ДЕЛЕНИИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Стадию между двумя клеточными делениями называют *интерфазой*. На этой стадии хромосомы представляют собой очень длинные тонкие нити, трудно различимые в обычный микроскоп; ядра на этой стадии выглядят рыхлыми, аморфными. Такие длинные хромосомы укладываются в ядре благодаря образованию многочисленных складок и перегибов, и их можно сравнить с длинными нитями, свернутыми в клубок. На стадии интерфазы ядро клетки отличается высокой метаболической активностью, так что к концу этой стадии в клетке образуется все количество ДНК, необходимое для двух дочерних ядер. Новая ДНК образуется путем копирования старых молекул; новая цепь строится при этом на старой.

На фиг. 1 представлена схема клеточного ядра и поведение хромосом на разных стадиях митоза. Под микроскопом можно наблюдать, как в профазе (стадия митоза, следующая за интерфазой) мелкозернистое



Фиг. 1. Схема митоза.

Схематически представлено состояние хромосом.

аморфное интерфазное ядро превращается в грубозернистое. Хромосомы уплотняются и становятся хорошо различимыми; затем они начинают расщепляться на *хроматиды*, в результате чего в ядре оказывается в общей сложности 92 хроматиды. За этой стадией следует *про-*

митоза, во время
уплотнения хромосом
хроматиды, удержива
ромер. На этой стадии
точка и происходит од
явление: в цитоплазм
окрашивающаяся точка
половинки мигрируют
клетки. На следующей
хромосомы выстраива
уже не существующей
соединяют центромеры
зая типичную картину
гируют, направляясь о
полюсам клетки.

Вскоре после обр
метафазной пластинкой
хождение хроматид, на
ния всех центромер. Це
нитями веретена к поли
квиваются» к разным по
зывается анафазой.

К концу этой стадии
46 дочерних хромосом
топлазма начинает пер
закачивается образова
ядрами. После того ка
ние клетки, они удлини
дни (телофаза) образу
ядро переходит в интер
прозойдет ошибки при
вреждения хромосом при
ления (в анафазе), то
идентичны ядру матер

Диплоидные перени
вают ряд делений, со
гаплоидных гамет
весь этот ряд

метафаза, во время которой происходит дальнейшее уплотнение хромосом и завершается их расщепление на хроматиды, удерживающиеся вместе с помощью центромер. На этой стадии начинает исчезать ядерная оболочка и происходит одно, к сожалению малоизученное, явление: в цитоплазме появляется небольшая слабоокрашивающаяся точка — *центросома*; она делится, и ее половинки мигрируют к противоположным полюсам клетки. На следующей стадии, в *метафазе*, укороченные хромосомы выстраиваются в экваториальной плоскости уже не существующего ядра; нитевидные структуры соединяют центромеры хромосом с центросомами, образуя типичную картину веретена, нити которого конвергируют, направляясь от хромосом к противоположным полюсам клетки.

Вскоре после образования фигуры, называемой *метафазной пластинкой*, происходит окончательное расхождение хроматид, начинающееся с синхронного деления всех центромер. Центромеры хроматид двигаются за нитями веретена к полюсам; хроматиды как бы «растаскиваются» к разным полюсам веретена. Эта стадия называется *анафазой*.

К концу этой стадии образуется два скопления, из 46 дочерних хромосом каждое. На стадии анафазы цитоплазма начинает перешнуровываться, и этот процесс заканчивается образованием двух дочерних клеток с ядрами. После того как хромосомы попадают в дочерние клетки, они удлиняются и сближаются; на этой стадии (*телофаза*) образуется ядерная оболочка. Затем ядро переходит в интерфазу следующего цикла. Если не произойдет ошибки при репликации (в интерфазе), повреждения хромосом или неравномерного их распределения (в анафазе), то дочерние ядра будут полностью идентичны ядру материнской клетки.

МЕЙОЗ

Диплоидные первичные половые клетки претерпевают ряд делений созревания, ведущих к образованию гаплоидных гамет. Термином *мейоз* обозначают либо весь этот ряд делений, либо только первое из них, при

котором в дочернюю клетку передается одна из каждой пары хромосом. Это деление называется *редукционным*, или первым делением созревания¹.

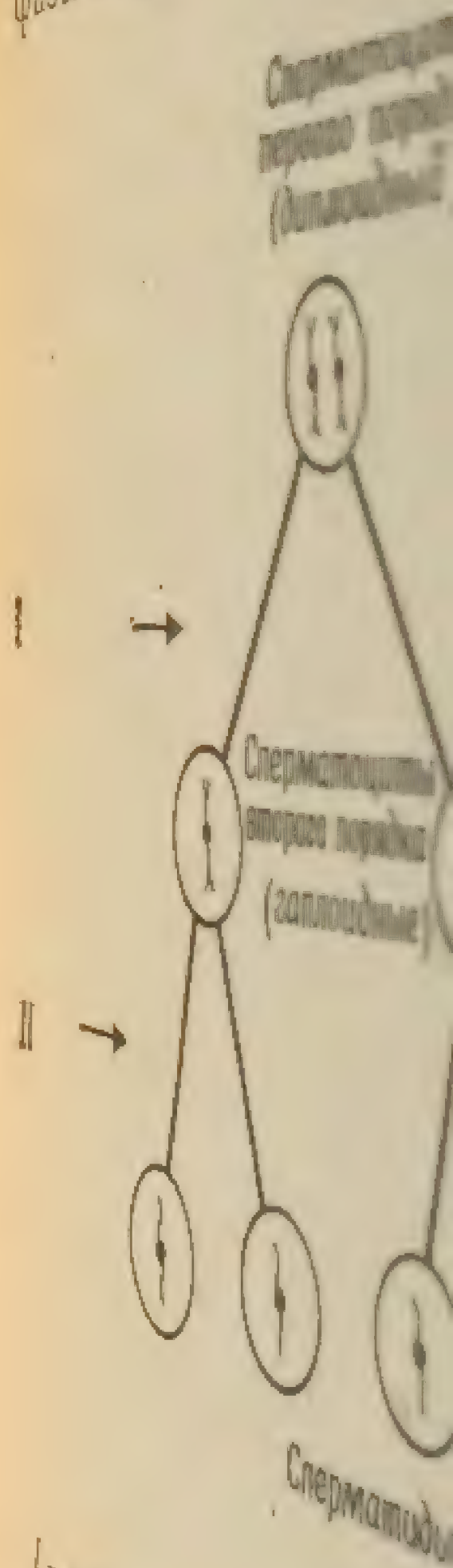
Сперматогенез

В семенных канальцах содержится многочисленная популяция диплоидных сперматогониев. Существует по крайней мере два типа сперматогониев. Сперматогонии первого типа, вероятно, представляют собой непрерывно делящуюся первичную популяцию. Однако время от времени часть клеток дифференцируется в клетки другого типа, ядра которых окрашиваются менее интенсивно и которые отличаются более высокой чувствительностью к облучению. Эти вторичные сперматогонии превращаются в свою очередь в диплоидные клетки с большим количеством фелген-положительного материала; объясняется это тем, что на протяжении предшествующей интерфазы синтезируется количество ДНК, достаточное для обеспечения всех образующихся из данной клетки гамет. Такие диплоидные клетки носят название *сперматоцитов первого порядка*.

Как можно видеть в микроскоп, начальные изменения при делении сперматоцитов первого порядка весьма сходны с теми, которые наблюдаются при обычном митозе. Однако профазы имеют существенные особенности. В прометафазе хромосомы уплотняются и расщепляются по всей длине, за исключением области центромеры; при этом гомологичные хромосомы тесно соприкасаются. Затем они, как и в митозе, сильно укорачиваются и выстраиваются в экваториальной плоскости, образуя метафазную пластинку. Однако в анафазе мейоза в отличие от митоза хромосомы не расщепляются в области центромеры на хроматиды, а *одна хромосома из каждой пары* двигается к одному из полюсов веретена, в результате чего оба дочерних ядра получают по 23 хромо-

¹ Обычно мейозом называют два последовательных деления созревания, из которых первое, *редукционное*, приводит к уменьшению числа хромосом вдвое в результате расхождения гомологов к противоположным полюсам, а второе, *эквационное*, протекает как обычный митоз. — Прим. ред.

сомы. Что касается пар
результате этого деления
рого порядка получают
другая половина 22 ауто
Вскоре после того
второго порядка переход
фазы в профазу второго

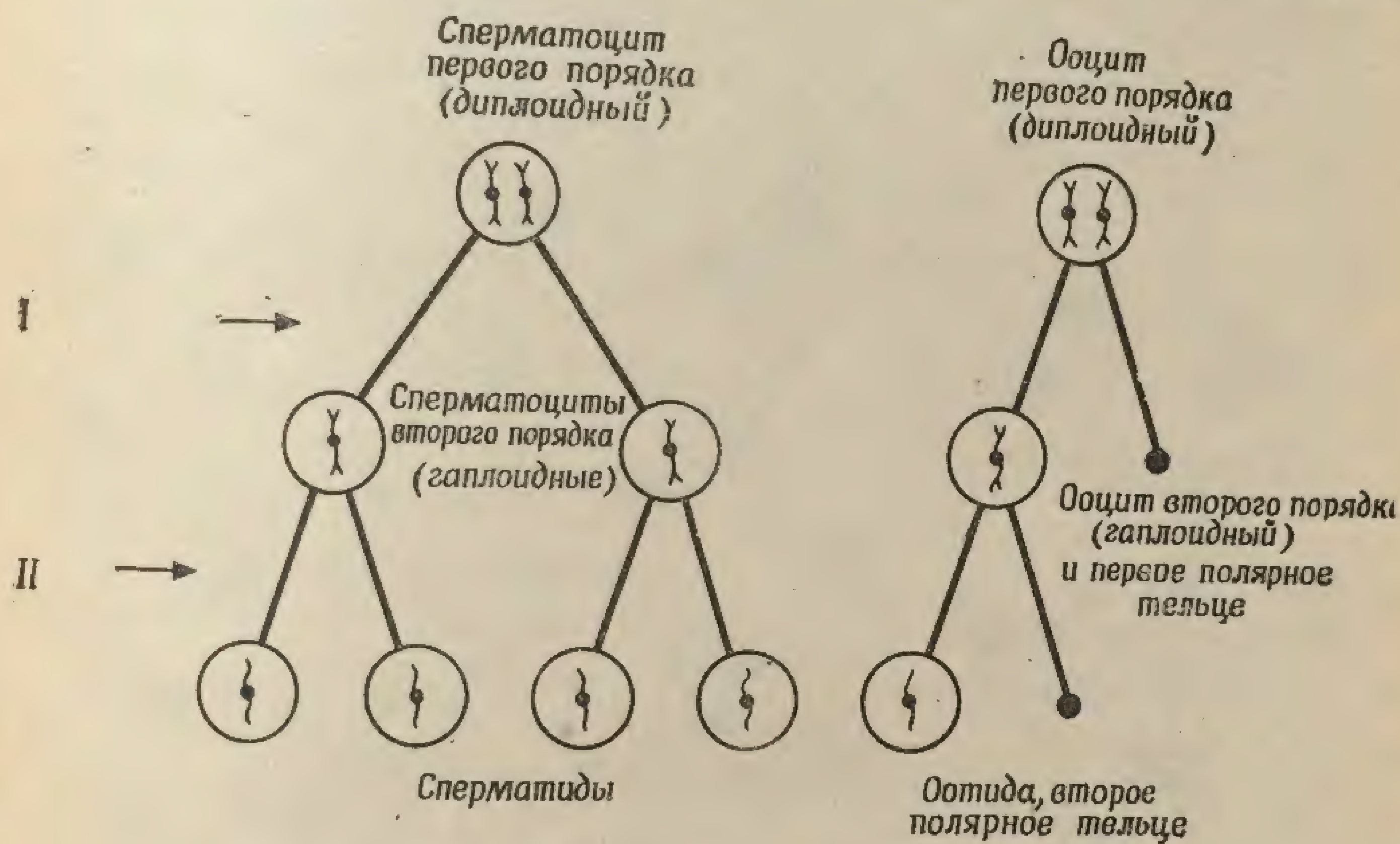


Фиг.
I — первое деление мейоза, II — второе
происходит в яичках половозрелых
непосредственно

дают стадии метафазы.
центромеры, и хромати
дают в анафазе в доче
жат гаплоидный набор
или 22 аутосомы + Y.
хвостик, характерный
ядро, так образуется
сперматогенеза показан
Из этих делений
причинам является
оно приводит к умень

сомы. Что касается пары половых хромосом (XY), то в результате этого деления половина сперматозоидов второго порядка получают 22 аутосомы + X-хромосому, а другая половина 22 аутосомы + Y-хромосому.

Вскоре после телофазы гаплоидные сперматозоиды второго порядка переходят из кратковременной интерфазы в профазу второго деления мейоза и снова дости-



Фиг. 2. Схема мейоза.

I — первое деление мейоза, II — второе деление мейоза. Эти процессы постоянно происходят в яичках половозрелого мужчины; у женщины они происходят непосредственно перед овуляцией.

гают стадии метафазы. На этот раз происходит деление центромеры, и хроматиды от каждой хромосомы попадают в анафазе в дочерние клетки, в результате чего дочерние клетки — сперматиды — по-прежнему содержат гаплоидный набор хромосом, т. е. 22 аутосомы + X или 22 аутосомы + Y. У сперматиды вскоре появляется хвостик, характерный для сперматозоида, а оставшееся небольшое количество цитоплазмы окружает плотное ядро; так образуется головка сперматозоида. Схема сперматогенеза показана на фиг. 2.

Из этих делений редукционное деление по многим причинам является наиболее важным, так как именно оно приводит к уменьшению числа хромосом вдвое; в про-

фазе мейоза наблюдается удивительно упорядоченная картина. Когда хромосомы впервые выявляются в профазе, они выглядят очень длинными и тонкими. Это *лептотенная стадия*. На следующей — *зиготенной* стадии хромосомы объединяются в пары (*биваленты*). Затем



Фиг. 3. Срез яичка человека.

Видны половые клетки на разных стадиях созревания. В верхней части — сперматогонии; в рамке — сперматоцит первого порядка на стадии метафазы первого деления мейоза. 1 — сперматогоний на стадии ранней профазы митоза; 2 — сперматоцит первого порядка на стадии пахинемы первого деления мейоза; 3 — ранняя сперматид и мелкие интенсивно окрашенные клетки — поздние сперматиды.

хромосомы расщепляются, и биваленты превращаются в *тетрады*, состоящие из четырех хроматид, расположенных параллельно друг другу — центромера к центромере, длинное плечо к длинному, короткое к короткому, так что функционально гомологичные участки хроматид оказываются расположенными близко друг к другу. Эта стадия носит название *пахитенной*. Именно в конце этой стадии возникают *хиазмы* между хроматидами двух гомологичных хромосом. До сих пор существуют

различные мнения по поводу происхождения хиазм. Большинство считает, что хиазма происходит либо от хромосом, либо так называемой матрицы, в результате чего образуются хроматиды. Это очень важно, так как хроматид гомологичных хромосом — от матери. Так же, как и от отца. Если бы не было кроссинговера, то хромосомы гаметы были бы такими же, как у родителей. Но благодаря кроссинговеру, они будут содержать от каждого гомолога из пары по одной хроматиде. На стадии поздней пахинемы хроматиды не удерживаются вместе, они перемещаются от центра к периферии. Происходит так называемый диссоциация хроматид. На этой диссоциированной стадии хроматиды сходятся друг с другом концами, образуя пластинку, перед тем как произойдет кроссинговер (диакинез). Схему, иллюстрирующую кроссинговер в тетраде, можно найти в учебнике цитологии. Некоторые типичные примеры кроссинговера у человека показаны на фиг. 3.

Оогенез в основных чертах отличается от сперматогенеза, но отличается от него тем, что в нем происходит только одно деление, в результате чего образуются две клетки: одна большая, которая становится яйцеклеткой, и одна маленькая, которая становится полярным тельцем. Оогенез происходит в яичниках. В отличие от сперматогенеза, который происходит непрерывно, оогенез происходит в определенное время жизни. В детстве в яичниках закладываются фолликулы, которые в дальнейшем превращаются в яйцеклетки. Процесс оогенеза завершается к моменту родов. После рождения женщины процесс оогенеза продолжается, но яйцеклетки, которые были заложены в детстве, постепенно истощаются. В период полового созревания процесс оогенеза возобновляется, и начинают созревать новые яйцеклетки. Этот процесс продолжается до менопаузы.

различные мнения по поводу того, что же в действительности происходит между этими хроматидами в области хиазм. Большинство, однако, считают, что на этой стадии происходит либо обмен небольшими участками хромосом, либо так называемое копирование с переменной матрицы, в результате которого возникают гибридные хроматиды. Это очень важно, поскольку одна из пар хроматид гомологичных хромосом происходит от отца, а другая — от матери. Так что если такой обмен произошел, то хромосомы гамет не будут идентичны хромосомам тех индивидуумов, в организме которых эти гаметы возникли; они будут содержать генетический материал от каждого гомолога из пары. Этот обмен служит основой кроссинговера, о котором будет сказано ниже.

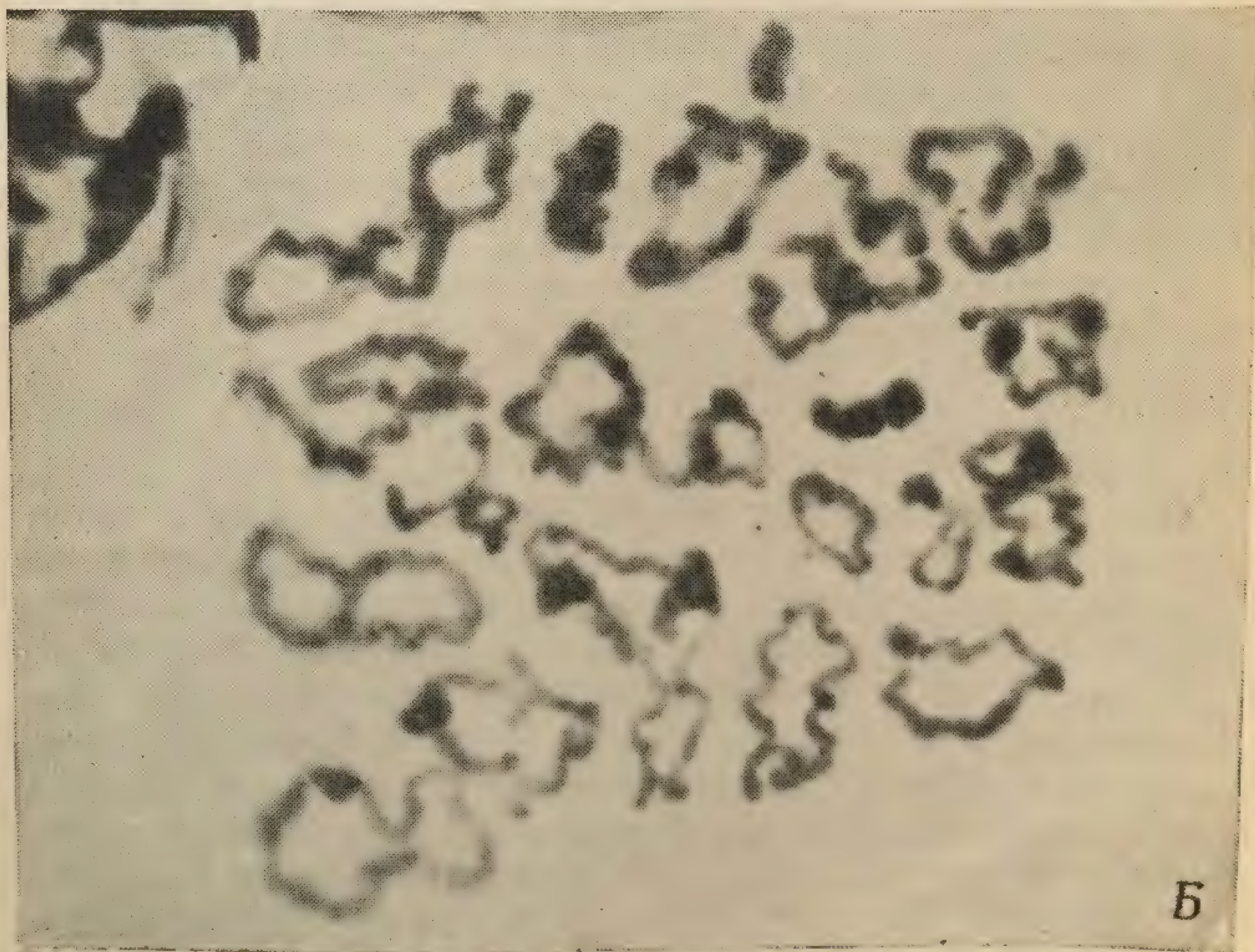
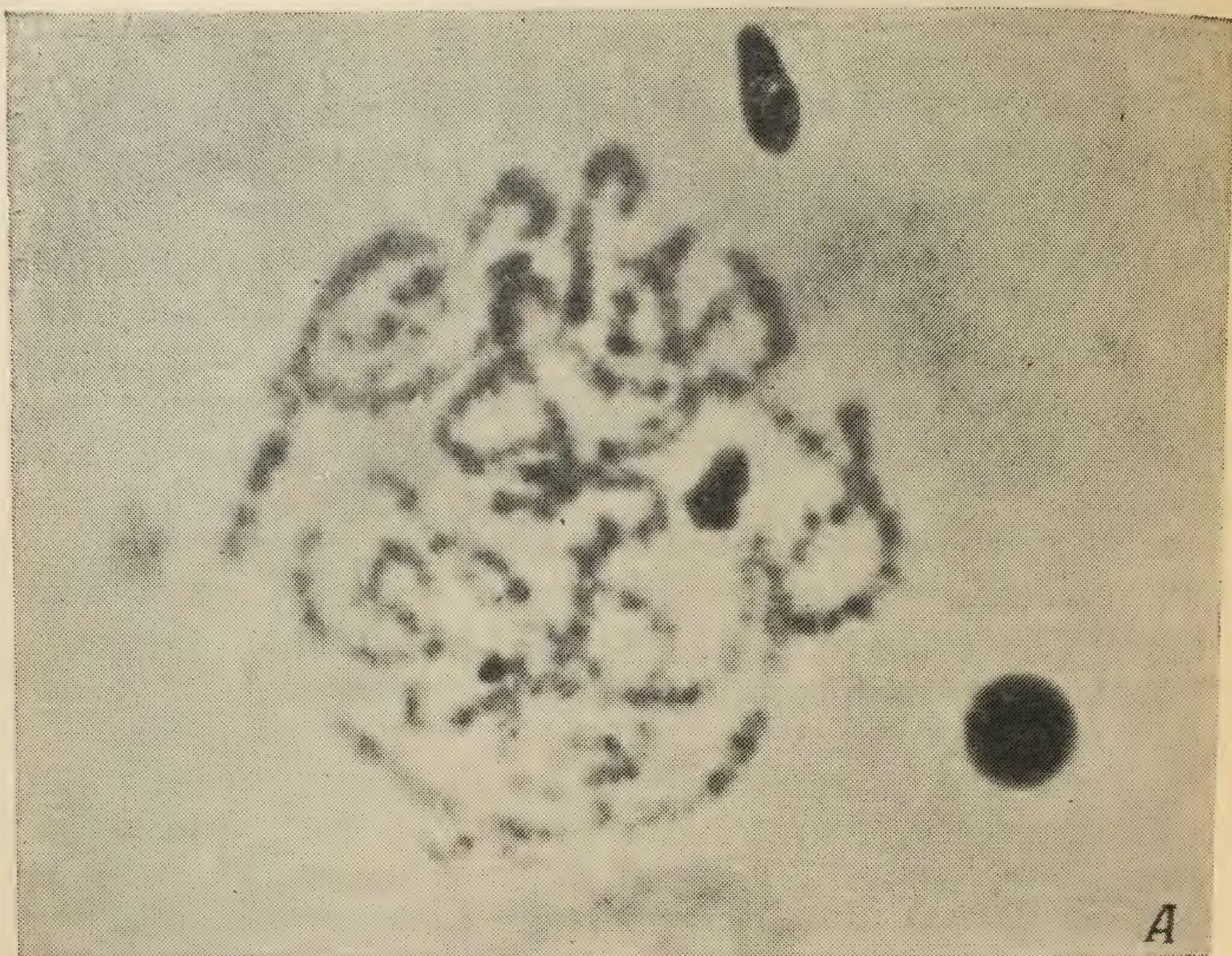
На стадии поздней пахиномы хиазмы в какой-то мере удерживают хроматиды вместе, но к концу пахиномы они перемещаются от центромеры к концам хромосом. Происходит так называемая *терминализация хиазм*. На этой *диплотенной* стадии хроматиды часто соединяются друг с другом концами, образуя кольцевые фигуры.

Наконец, перед тем как образовать метафазную пластинку, хромосомы укорачиваются и разделяются (*диакинез*). Схему, иллюстрирующую механизм кроссинговера в тетраде, можно найти в любом учебнике цитологии.

Некоторые типичные картины сперматогенеза у человека показаны на фиг. 3—5.

Оогенез

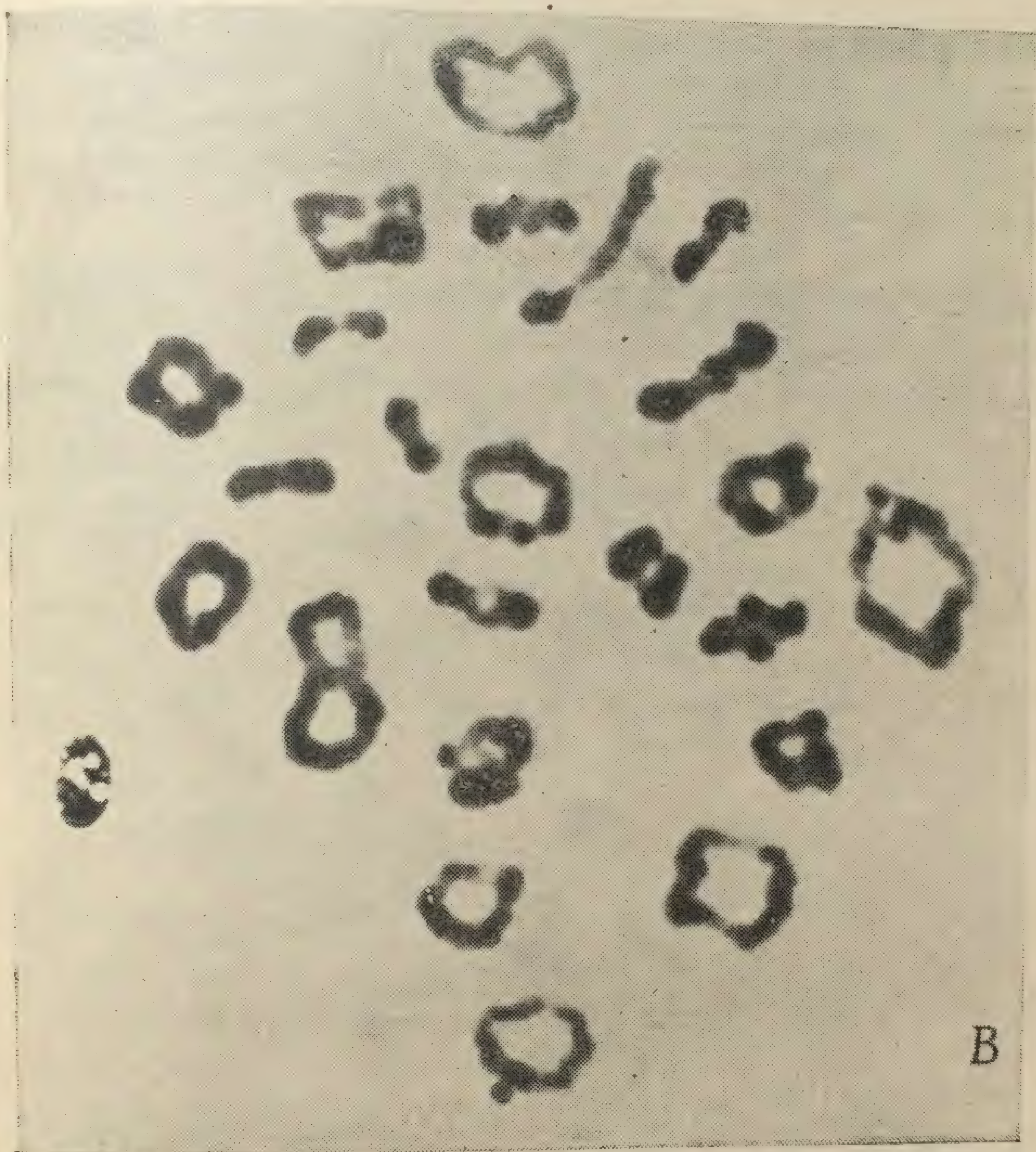
Оогенез в основных чертах сходен со сперматогенезом, но отличается от него большой протяженностью во времени и сохранением у половых клеток цитоплазмы, имеющейся на ранних стадиях их развития. В яичнике новорожденной девочки оогониальные деления либо уже завершены, либо завершаются. К этому моменту все женские половые клетки достигли стадии первичного ооцита, прошли профазу первого деления мейоза и вошли в позднюю диплонему, так что кроссинговер между хроматидами уже произошел. В яичнике девочки в момент рождения содержится около 2 000 000 таких ооци-



Фиг. 4 Стадии профаз

А. Пахионема

тов, однако в первые
уменьшается. Оно пр
вейшем, при каждой
тов, готовясь к этому
изменяться, но только
стадии зрелого фолл
ные претерпевают де
дят ли покоящиеся
рованную стадию
ога, в настояще

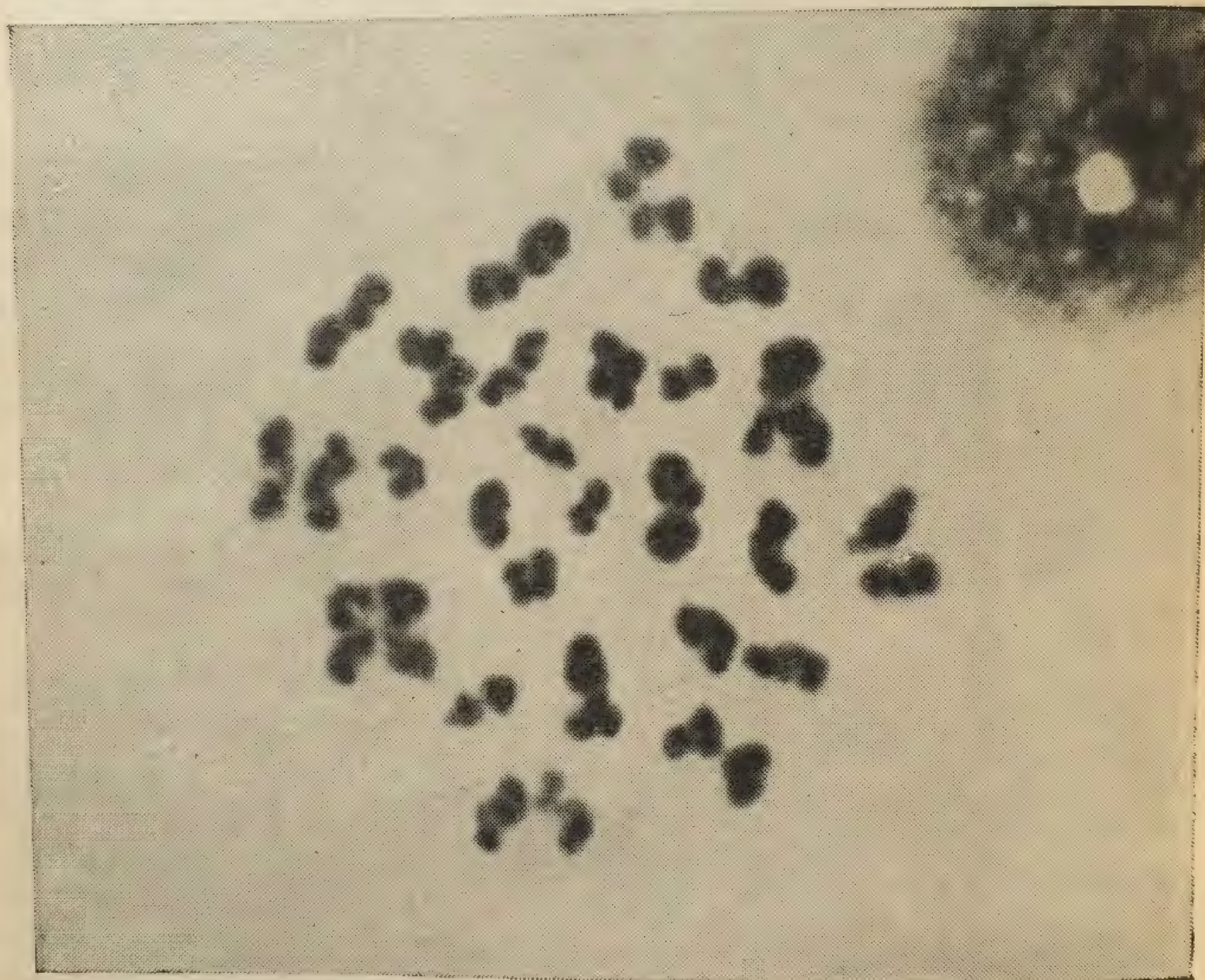


Фиг. 4. Стадии профазы первого деления мейоза спермацинтов человека.

А. Пахинема. Б. Диплонема. В. Диакинез.

тов, однако в первые же годы жизни число их быстро уменьшается. Оно продолжает уменьшаться и в дальнейшем, при каждой овуляции, когда несколько ооцитов, готовясь к этому событию, начинают одновременно изменяться, но только один из них обычно достигает стадии зрелого фолликула и покидает яичник; остальные претерпевают дегенерацию. Вопрос о том, переходят ли покоящиеся ооциты в следующую специализированную стадию до завершения первого деления мейоза, в настоящее время обсуждается. Известно, однако,

что на стадии граафова пузырька деление завершается, и принципиальное его отличие от первого деления мейоза при сперматогенезе заключается в том, что после завершения деления ядра не происходит разделения



Фиг. 5. Второе деление мейоза.

Хромосомы человека на стадии метафазы второго деления мейоза (сперматогенез). 23 хромосомы только что разделились на хроматиды, каждая из которых перейдет в сперматиды.

цитоплазмы. Одно из ядер становится гаплоидным ядром вторичного ооцита, а другое уплотняется и выталкивается в цитоплазму (первое полярное тельце). В норме второе деление мейоза происходит после того, как ооцит попадет в фаллопиеву трубу; нередко оно завершается уже в оплодотворенном яйце. Конечным результатом второго деления мейоза является образование второго полярного тельца, которое дегенерирует в цитоплазме.

Следует отметить, что в малой цитоплазме, яйцеклетке, хвостик и другие его части. Ядра яйцеклетки и ооцитов последнее увеличение, причем последнее увеличение образуются два пронуклеуса с размером. Пронуклеусы с зиготу, которая почти сражает митоза.

МЕТАФАЗА
СОМАТИЧЕСКИХ

Фотографии хромосом наших медицинских журналов, обработанных на микрофотографическом (чтобы предотвратить) На этой стадии в каждом спирализованных хромосоматидах, соединенные в ооцитах гипотоническим давлением, вызывает их набухание, по большому давлению, как произошел разрыв оболочки на предметном стекле по форме к кругу. В идеальном случае, но в действительности, друг на друга. На хромосомы к соматическим хромосомам к определению логического анализа, на хромосомы в них короткими соединены только в области, следуют по общей длине метрам часть хромосомы, другие же — от Фиг. 6, А привел Фиг. 6, Б показ

Следует отметить, что сперматозоиды содержат очень мало цитоплазмы, яйцеклетки же богаты ею.

После того как сперматозоид проникает в яйцеклетку, хвостик и другие его характерные структуры исчезают. Ядра яйцеклетки и сперматозоида увеличиваются, причем последнее увеличивается быстрее. В результате образуются два пронуклеуса приблизительно равного размера. Пронуклеусы сливаются, образуя диплоидную зиготу, которая почти сразу переходит в профазу первого митоза.

МЕТАФАЗНЫЕ ХРОМОСОМЫ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Фотографии хромосом человека, столь обычные в наших медицинских журналах, делают, как правило, с клеток, обработанных на стадии прометафазы колхицином (чтобы предотвратить образование веретена). На этой стадии в каждом ядре можно видеть 23 пары спирализованных хромосом, которые расщеплены на хроматиды, соединенные в области центромеры. Обработка клеток гипотоническим раствором поваренной соли вызывает их набухание, после чего достаточно такого небольшого давления, как вес покровного стекла, чтобы произошел разрыв оболочки; при этом хромосомы остаются на предметном стекле, занимая участок, близкий по форме к кругу. В идеале площадь этого участка должна быть невелика, но хромосомы не должны накладываться друг на друга. Наконец, хромосомные наборы разных клеток должны располагаться обособленно, чтобы не возникало сомнений в принадлежности той или иной хромосомы к определенной метафазной пластинке.

Поскольку клетки, которые используются для кариологического анализа, находятся на стадии прометафазы, хромосомы в них короткие и плотные, причем хроматиды соединены только в области центромеры. Хромосомы различаются по общей длине, положению центромеры и, следовательно, относительной длине плеч. По этим параметрам часть хромосом удастся точно идентифицировать, другие же — отнести к определенной группе. На фиг. 6, А приведен хромосомный комплекс мужчины, а на фиг. 6, Б показано, как можно идентифицировать хромо-

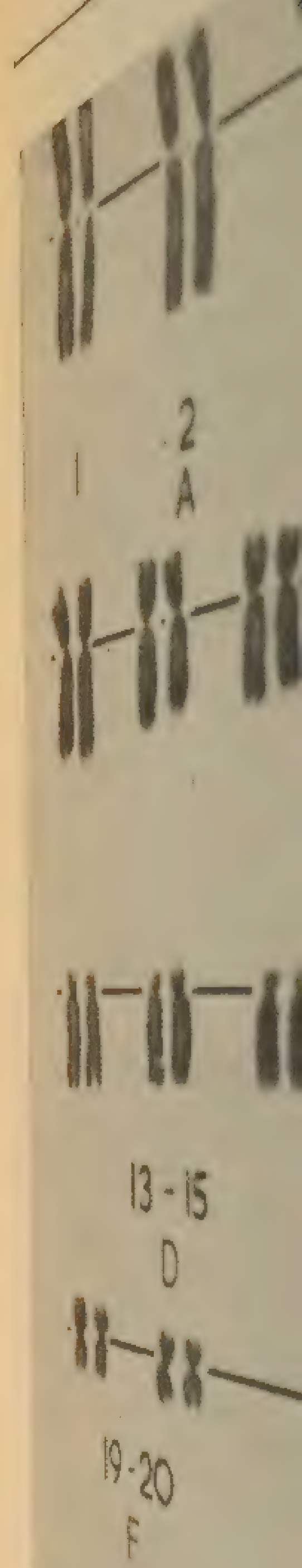


Фиг. 6. Хромосомы нормального мужчины.

А. Так выглядят хромосомы в прометафазе на препаратах, используемых при кариологическом анализе.

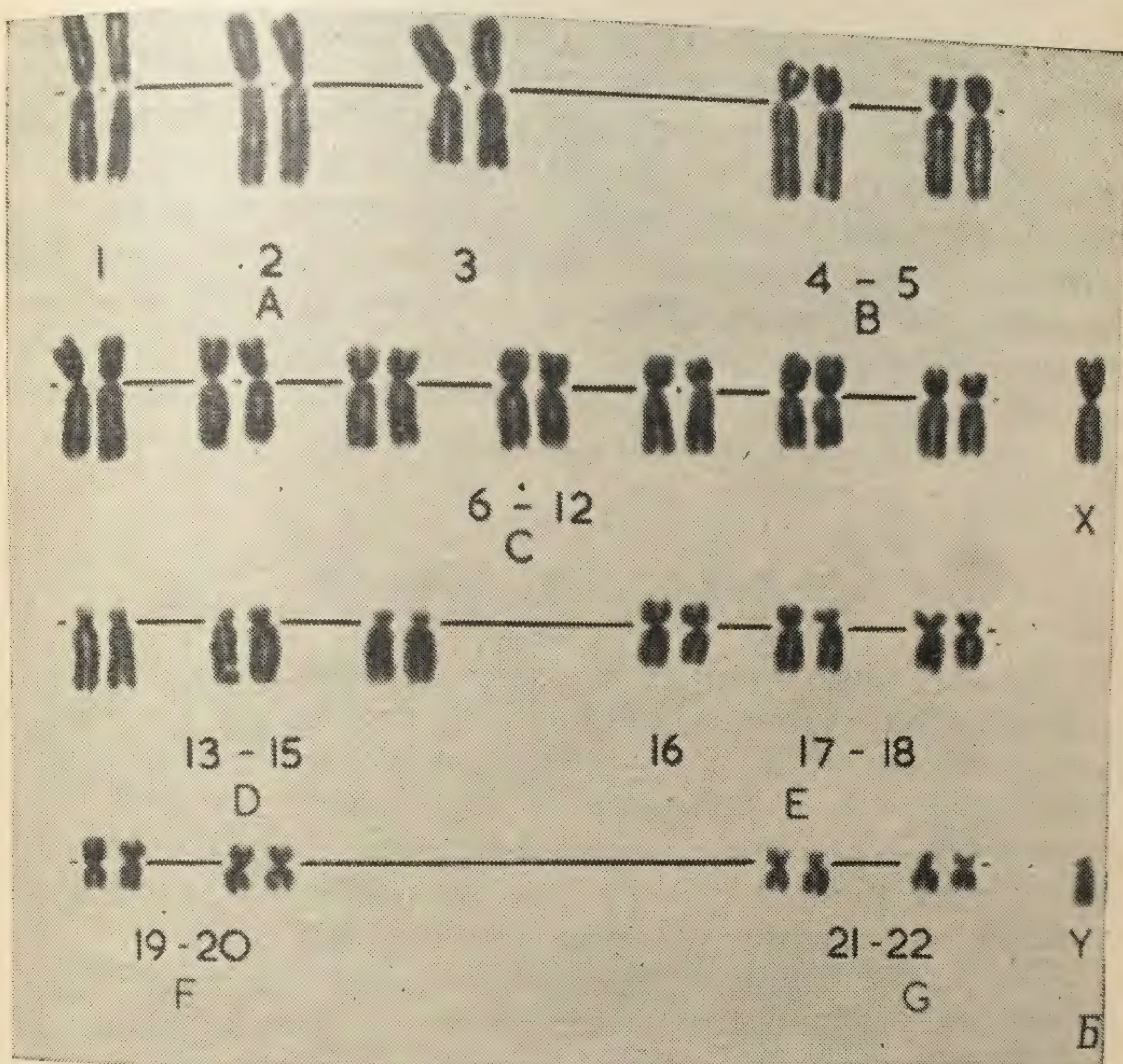
сомы на основании общей длины, положения центромеры и других морфологических признаков.

Хромосомы, центромера которых располагается приблизительно посередине, называются *метацентрическими*; таковы хромосомы 19 и 20. Если центромера располагается ближе к одному из концов, но все же имеется отчетливо выраженное короткое плечо, хромосома называется *субметацентрической*; примером могут служить хромосомы группы С. Хромосомы с терминальным положением центромеры, у которых короткое плечо очень мало, называются *acroцентрическими*; таковы, например, хромосомы группы D (13—15), группы G (21 и 22), а также Y-хромосома.



Б. Эти же хромосомы, собра

Легче всего идентифицировать хромосомы в группе С. Одну из X-хромосом с помощью радиоавтоэкспозиции можно обнаружить в группе С. В группе С хромосомы Y-хромосомы легче обнаружить.



Б. Эти же хромосомы, собранные попарно, пронумерованные и объединенные в условные группы.

Легче всего идентифицировать хромосому 1 в группе А и хромосому 16 в группе Е. Наиболее трудно выделить гомологи в группе С (6—12+Х), так как они незначительно различаются по размеру и положению центromеры. Одну из Х-хромосом можно легко идентифицировать с помощью радиоавтографии (см. далее); это самая большая хромосома в группе С; она относится к метацентрическому типу.

В группе G очень трудно различимы хромосомы 21 и 22. Y-хромосома весьма вариабельна по размеру, однако ее легко отличить от хромосом группы G, так как ее длинные плечи имеют тенденцию располагаться параллельно. Кроме того, эта хромосома лишена спутников.

Спутники — это небольшие глыбки хромосомного материала, которые соединены тонкой нитью с коротким плечом акроцентрических хромосом. Они встречаются с различной частотой на хромосомах групп D и G. Есть данные, что наличие спутников — наследственный признак; правда, их редко удается выявить во всех клетках. Значение спутников неизвестно, и до сих пор не отмечалось, чтобы присутствие их было связано с какой-либо патологией. Весь хромосомный набор индивидуума называется *кариотипом*, а в идентифицированном виде — *кариограммой*.

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

Хромосомные аномалии обуславливают гибель некоторого числа оплодотворенных яйцеклеток до или вскоре после имплантации. Они обнаруживаются также у 20—25% абортусов и примерно у 1% новорожденных. Полиплоидия — довольно частое явление при спонтанных абортах на ранних сроках внутриутробного развития, а триплоидия описана у доношенных детей.

Однако большая часть хромосомных аномалий, обнаруженных у абортусов, относится к категории анеуплоидий. Такие аномалии встречаются чаще, чем структурные аномалии (по крайней мере те, которые обнаруживаются в световом микроскопе). Оба типа аномалий могут возникать в отдельных клеточных линиях; в таких случаях имеет место мозаицизм, который свидетельствует о том, что некоторые из этих аномалий возникли уже после оплодотворения — при дроблении зиготы или в раннем эмбриогенезе.

Аутосомная анеуплоидия

Моносомия. Моносомия по одной из аутосом (отсутствие одной из хромосом в какой-либо паре) встречается очень редко даже у абортусов. Очевидно, у человека, как и у других видов, подобная аномалия летальна и обуславливает элиминацию зиготы на стадиях, предшествующих имплантации. Тем не менее описано несколько инди-

видуумов с 45 хромосомами из группы G. Клинически ре хромосом весьма редкая аномалия. Аутосомные трисомии: трисомия 13, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.

Мозаичная форма видности, в 2—3% мозаицизм; в организмах трисомные клетки; мии-17, 18 и 13—15. тоты мозаицизма, по-ружить, даже если о мозаичной форме аномалии, а обследовать в менее выражены, чем дуумы, у которых то хромосомную аномалию. Это имеет болнии, так как в случае Мозаицизм можно при дроблении зиготы падают в одну из до трисомной. Другая м правило, нежизнеспособной.

видуумов с 45 хромосомами за счет нехватки хромосомы из группы G. Клинические проявления при таком наборе хромосом весьма variabelны.

Аутосомные трисомии. Наиболее известны следующие трисомии: трисомия по группе G (хромосома 21), определяющая синдром Дауна; трисомия-E (предположительно по хромосоме 18), вызывающая синдром Эдвардса, и трисомия-D (хромосома 13), вызывающая синдром Патау. Описаны случаи трисомии по хромосоме 22, но клинические картины в этих случаях были непостоянны, и сущность этой аномалии до сих пор не ясна. Описана также трисомия по хромосомам группы C (в том числе и по X-хромосоме), но, как и следовало ожидать, судя по невозможности идентифицировать отдельные хромосомы в этой группе, клинические картины были самые разнообразные. И наконец, описано несколько случаев трисомии по группе F. Основные вопросы, связанные с трисомиями, будут рассмотрены в гл. VIII, здесь же мы лишь отметим, что все случаи аутосомных трисомий связаны с тяжелыми нарушениями умственного и физического развития.

Мозаичная форма аутосомных трисомий. По всей видимости, в 2—3% случаев трисомии-21 имеет место мозаицизм; в организме обнаруживаются нормальные и трисомные клетки; мозаицизм описан также при трисомии-17, 18 и 13—15. Фактически это минимальные частоты мозаицизма, поскольку редкие клетки трудно обнаружить, даже если они присутствуют в нескольких тканях, а обследовать все ткани просто невозможно. При мозаичной форме аномальные признаки, как правило, менее выражены, чем при полной трисомии, а индивидуумы, у которых только небольшая часть клеток несет хромосомную аномалию, могут быть практически здоровыми. Это имеет большое значение при консультировании, так как в случае мозаичности гонад не исключается вероятность образования нормальных гамет.

Мозаицизм можно объяснить, по видимому, тем, что при дроблении зиготы обе гомологичные хромосомы попадают в одну из дочерних клеток, и она становится трисомной. Другая моносомная дочерняя клетка, как правило, нежизнеспособна.

Анеуплоидия по половым хромосомам

Анеуплоидия по половым хромосомам встречается с частотой, примерно равной сумме частот анеуплоидий по всем аутосомам, а мозаичная форма (при которой число клеточных линий часто бывает больше двух) составляет около 25% всех случаев такой анеуплоидии.

Моносомия. Наличие у женщин только одной X-хромосомы и 44 аутосом типично для синдрома Тернера. При этом синдроме яичники часто представлены узкой полоской фиброзной ткани, но иногда в ней встречаются и яйцеклетки. Описаны случаи, когда у женщин, у которых отсутствовала одна X-хромосома (ХО), наблюдались менструации и даже рождались дети. Предполагается, что это были случаи неидентифицированного мозаицизма (ХО/ХХ). Мозаицизм типа ХО/ХХ и ХО/ХУ встречается далеко не редко, причем описаны самые разнообразные случаи мозаицизма, при котором клеточные линии ХО сочетались с линиями ХХ, ХУ, ХХХ, ХХУ и т. д. Клинические картины в таких случаях весьма разнообразны, особенно при сочетании линий ХО и ХУ. Мозаицизм типа ХО/ХУ может быть обнаружен у нормального мужчины и нормальной женщины, но вместе с тем и у интерсексов, определение пола у которых представляет большие трудности. Случай моносомии типа $44 + Y$ не описаны; предполагается, что такие моносомные зиготы очень рано элиминируются. По-видимому, это относится ко всем изученным млекопитающим.

Полисомия по X-хромосоме у женщин. Женщины с комплексом половых хромосом ХХХ имеют почти нормальный фенотип и довольно часто фертильны. При подобных аномалиях нередко встречаются нарушения менструального цикла, но это может быть и артефактом выборочного обследования. Кроме того, у таких женщин иногда отмечается умственная отсталость. Женщины с комплексом ХХХХ, как правило, отстают в умственном развитии. Встречается мозаицизм типа ХХ/ХХХ и других типов.

Полисомия по X-хромосоме у мужчин. Хромосомный комплекс ХХУ у мужчин обычно связан с синдромом Клейнфельтера, который сопровождается некоторым

снижением интеллекта; нередко со снижением серьезных соматических функций. Полисомия по Y-хромосоме у мужчин имеет набор признаков, вызывающих в последние времена жизни, что в подобных случаях склонность к повторным снижением интеллекта.

Мозаицизм типа ХХ/ХУ. Объяснить простым нарушением нормальной зиготы, и, по крайней мере, можно предполагать, что в подобных случаях, нормальная яйцеклетка, несущая X- и Y-хромосомы, всегда в какой-то мере «интерференция» клеточного ядра: полных женщин в ядрах интерференция обнаруживаются небольшие участки ядерной оболочки; у них не встречаются. В настоящее время эта гипотеза представляется наиболее вероятной. В настоящее время число таких хроматидных ядер меньше числа X-хромосом, что позволяет предполагать, что для выявления анеуплоидии некоторых признаков, сцепленных с полом, более подробно в разрезе На фиг. 7 представлены случаи полисомии по X-хромосоме и полисомии по Y-хромосоме. Во время мейоза, когда происходит разрыв хромосомного материала, некоторые из таких случаев под микроскопом

снижением интеллекта; для случаев XXXY, XXXXY, XXYY наряду со снижением интеллекта характерны более серьезные соматические нарушения. Описан мозаицизм типа XY/XXY и других типов.

Полисомия по Y-хромосоме у мужчин. Случаи, когда мужчины имеют набор половых хромосом XYY и XXYY, вызывают в последнее время особый интерес в связи с тем, что в подобных случаях, как правило, отмечается склонность к повторным правонарушениям и некоторое снижение интеллекта.

Мозаицизм типа XX/XY. Этот тип мозаицизма трудно объяснить простым нарушением деления при дроблении нормальной зиготы, и, по крайней мере в некоторых случаях, можно предполагать, что он возникает при слиянии нормальной яйцеклетки со сперматозоидом, содержащим X- и Y-хромосомы. Носители такого мозаицизма всегда в какой-то мере «интерсексуальны».

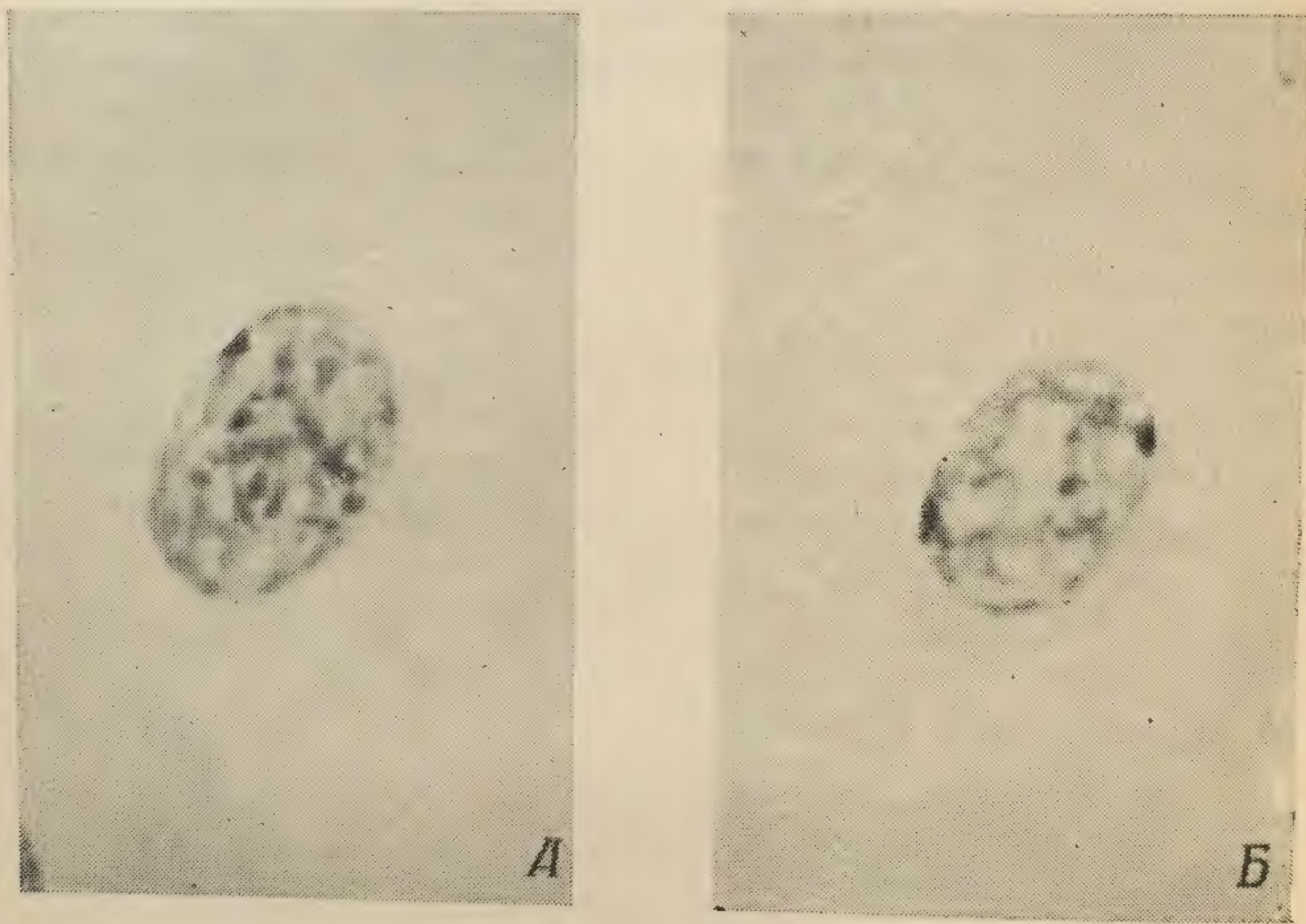
Пол клеточного ядра; половой хроматин. У нормальных женщин в ядрах интерфазных клеток очень часто обнаруживаются небольшие глыбки хроматина, лежащие у ядерной оболочки; у мужчин такие образования не встречаются. В настоящее время пришли к выводу, что эта глыбка представляет собой сильно уплотненную X-хромосому (половой хроматин). Установлено, что число таких хроматиновых телец, как правило, на единицу меньше числа X-хромосом в клетке. Поэтому определение «пола» клеточных ядер можно с успехом использовать для выявления анеуплоидии по X-хромосоме и для некоторых диагностических целей. Мы рассмотрим этот метод более подробно в разделе, посвященном наследованию признаков, сцепленных с полом.

На фиг. 7 представлены клетки женщин с комплексом половых хромосом XX и XXX и соответственно с одним и двумя хроматиновыми тельцами.

Структурные аномалии хромосом

Во время мейоза или до него в хромосомах могут возникать разрывы, которые приводят к утрате части хромосомного материала или к его перестройке. Некоторые из таких структурных аномалий иногда видны под микроскопом.

Делеции. При разрыве хромосомы одна ее часть несет центромеру (центрический фрагмент), а другая лишена ее (ацентрический фрагмент). Ацентрические фрагменты, как правило, утрачиваются при последующих делениях, так как центромеры необходимы для правильного расположения хромосом в метафазной пластинке и их



Фиг. 7. Половой хроматин в клетках слизистой рта. А. Клетка нормальной женщины (XX); видно одно тельце Барра. Б. Клетка женщины с комплексом хромосом XXX; видны два тельца Барра.

расхождения в анафазе. Обычно такие фрагменты не включаются в дочерние ядра и растворяются в цитоплазме (*делеция*); правда, иногда ацентрические фрагменты сохраняются в какой-то доле клеток на протяжении нескольких поколений.

Если утрачивается дистальный сегмент хромосомы, делеция называется *терминальной*. Если же в одном плече хромосомы происходит два разрыва и лежащий между ними фрагмент утрачивается, а дистальный и проксимальный фрагменты соединяются, образуется *интерсти-*

циальной делеции. Иногда
переворачивается и ацентри-
и дистальной части хромосомы
никает центромера или не-
сию центромеру или не-
и парацентрическую инвер-
Иногда два разрыва

хромосомы, а в обоих, и
соединяются. Вероятно, т
возникновения кольцевых

За немногими исключе-
части хромосомы леталь-
аномалиями почти не в-
исключением является т
плеча одной из хромосом
зана с характерным син-
вать «синдромом кошачь

На метафазных хром-
вать терминальную деле-
обнаружить инверсию. О-
ней мере теоретически в
такие структурные ано-
случаях в первом деле-
ного «слияния» бывае-
поскольку негомологич-
сближаться так тесно, к

При анализе митот-
только делеции 10—25%
исходной длины хромосомы
таких данных, получе-
удается идентифициро-
сделать вывод, что и у
ненно вредных делеций

Транслокации. Раз-
мосоммах, могут привес-
участка на новое место
материала хромосомы. Во-
тичную хромосому. Если
транслокации. Если
мах и одной хромосоме,
хромосоме,

циальная делеция. Иногда такой промежуточный участок переворачивается и вновь соединяется с проксимальной и дистальной частями хромосомы; в таких случаях возникает *инверсия*. В зависимости от того, включена в инверсию центромера или нет, различают *перицентрическую* и *парацентрическую* инверсии.

Иногда два разрыва происходят не в одном плече хромосомы, а в обоих, и разорванные концы хромосомы соединяются. Вероятно, таков наиболее частый механизм возникновения *кольцевых хромосом*.

За немногими исключениями, утрата значительной части хромосомы летальна, и индивидуумы с такими аномалиями почти не встречаются. Достаточно частым исключением является терминальная делеция короткого плеча одной из хромосом группы В; эта делеция связана с характерным синдромом, который принято называть «синдромом кошачьего крика».

На метафазных хромосомах трудно отдифференцировать терминальную делецию от интерстициальной или обнаружить инверсию. Однако изучение мейоза, по крайней мере теоретически может помочь идентифицировать такие структурные аномалии хромосом: в подобных случаях в первом делении мейоза не происходит полного «слияния» бивалентов по всей длине хромосомы, поскольку негомологичные участки хромосом не могут сближаться так тесно, как гомологичные.

При анализе митотических хромосом выявляются только делеции 10—25% хромосомы (в зависимости от исходной длины хромосомы). На основании экспериментальных данных, полученных на животных, у которых удается идентифицировать небольшие делеции, можно сделать вывод, что и у человека невыявленных и несомненно вредных делеций больше, чем явных.

Транслокации. Разрывы, происходящие в двух хромосомах, могут привести к переносу (*транслокации*) участка на новое место — в гомологичную или негомологичную хромосому. Возможен также обмен хромосомным материалом между двумя хромосомами — *реципрокная транслокация*. Если разрывы возникают в двух хромосомах и один ацентрический фрагмент прикрепляется к хромосоме, а другой такой фрагмент утрачивается, то

образующаяся гамета оказывается несбалансированной, так как при этом выпадает некоторый участок в одной хромосоме и имеется лишний участок в другой (дупликация). Если каждый ацентрический фрагмент прикрепится к другой хромосоме, как при реципрокной транслокации, то образуется сбалансированная гамета, в которой сохраняется весь генетический материал.

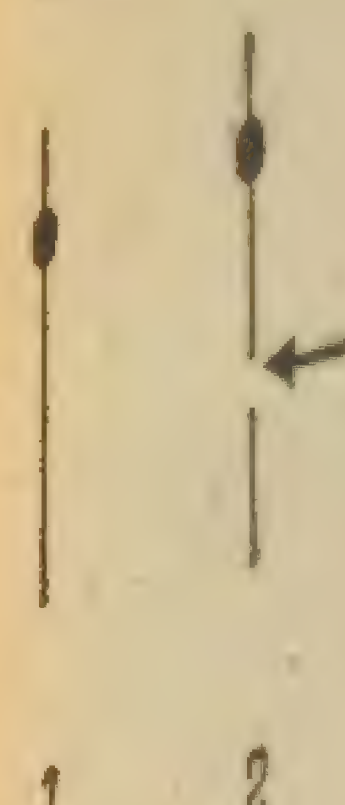
Зигота, образованная с участием несбалансированной гаметы, тоже несбалансирована; соответственно если в образовании зиготы принимает участие сбалансированная гамета, то и зигота будет сбалансирована. Из несбалансированных зигот развиваются индивидуумы с различными аномалиями в зависимости от того, какая часть генетического материала выпала или, наоборот, дублирована. В действительности аномалии могут возникать и при транслокациях, кажущихся сбалансированными; это может быть связано с какой-то необнаруженной нехваткой или относительным расположением генетического материала.

Чаще всего встречается транслокация, связанная с синдромом Дауна. Проблема образования гамет у носителей сбалансированных транслокаций и клинические проявления несбалансированности зигот будут рассмотрены подробнее в гл. VIII.

Дицентрические хромосомы. При одновременном разрыве двух хромосом с последующим соединением центрических фрагментов образуются дицентрическая хромосома и два ацентрических фрагмента, которые обычно элиминируются. Дицентрическая хромосома может образоваться также из одной хромосомы, если разрыв происходит незадолго до расщепления на хроматиды. Разорванные «клеякие» концы хроматид при этом соединяются. После деления центромеры дочерние центромеры удерживаются вместе хроматидами и образуют одну дицентрическую хромосому. Механизм образования дицентрических хромосом показан на фиг. 8, а на фиг. 9 представлена дицентрическая Y-хромосома, возникшая, вероятно, таким образом.

Изохромосомы. Этот термин иногда встречается в литературе, и его следует знать. В сущности он означает, что оба плеча хромосомы одинаковы, т. е. что хромосомы

метацентрические.
образование изохромосомы.
Можно полагать, что
но плечам хромосомы

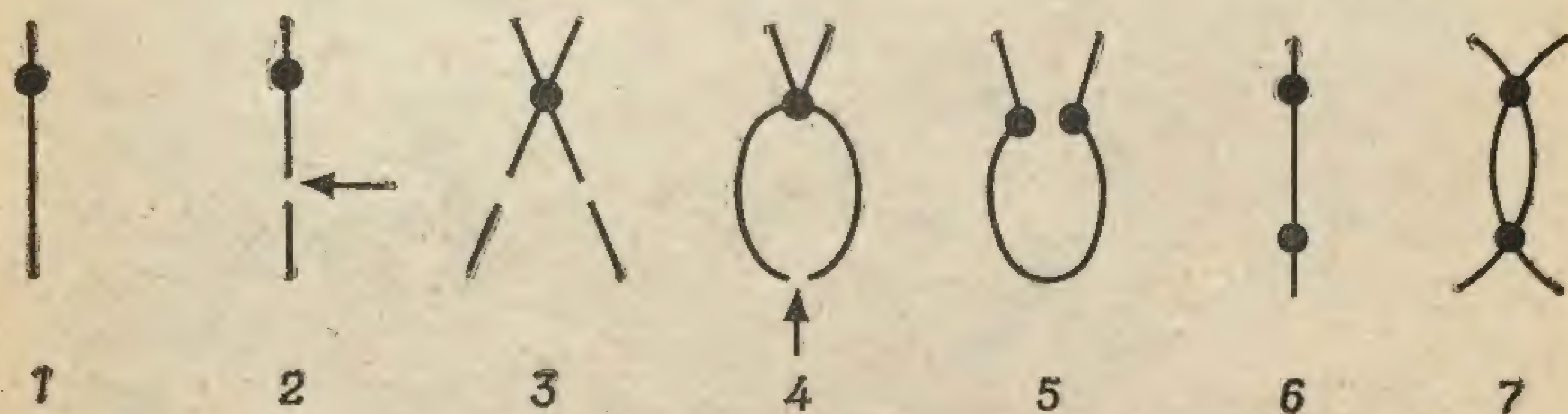


Фиг. 8. Возможная
1 — интерфазная хромосома
разрыванию центрического
деления; ацентрические
хроматиды разорваны
6 — дицентрическая

при этом образуются
одинаковыми плечами
хромосомы по сбалансированности

Согласно классификации
элементарные единицы
положенные в хромосоме
ленные участки хромосомы.
Альтернативные локусы
в одном локусе. Явления,
ганизме неодинаковые,
смазывать отдельные
ся только к аутосомам.
Определяя пол, по
ственности, контролирующие
единица, способная
единица, способная
генетическим материалом
лежащих хромосом

метацентричны. До конца не ясно, как происходит образование изохромосом в процессе клеточного деления. Можно полагать, что центромера делится перпендикулярно плечам хромосомы, а не расщепляется продольно;



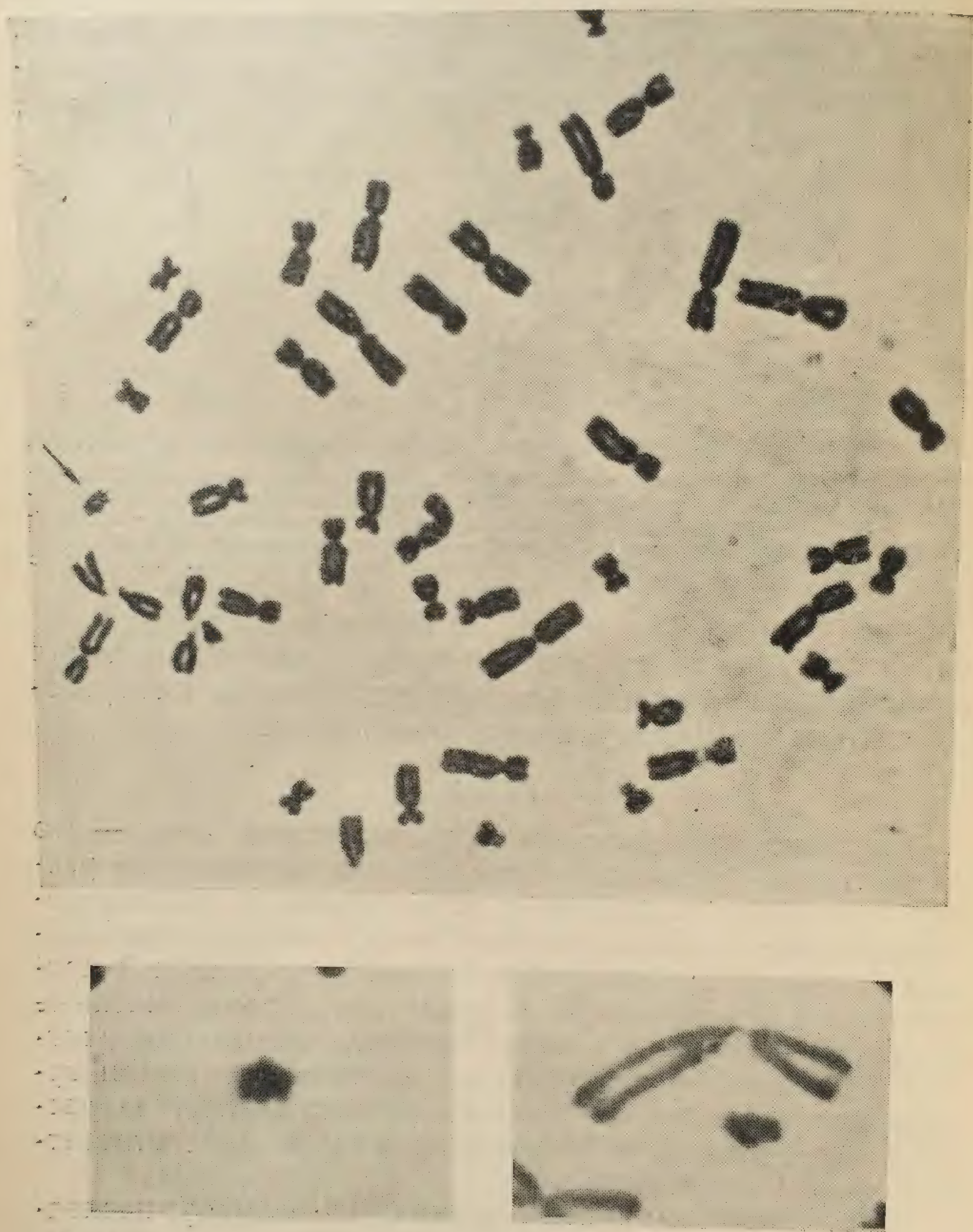
Фиг. 8. Возможная схема образования дицентрической хромосомы. 1 — интерфазная хромосома; 2 — разрыв (показан стрелкой) приводит к образованию центрического и ацентрического фрагмента; 3 — профаза следующего деления; ацентрические фрагменты обычно утрачиваются; 4 — соединение хроматид разорванными концами; 5 — разделение центромеры в анафазе; 6 — дицентрическая хромосома; 7 — вид хромосомы в профазе следующего митоза.

при этом образуются две дочерние хромосомы с двумя одинаковыми плечами. Чаще других встречаются изохромосомы по одному плечу X-хромосомы.

ГЕНЫ

Согласно классическим представлениям, гены — это элементарные единицы наследственности, линейно расположенные в хромосоме и занимающие в ней определенные участки, или *локусы*. Отсюда следует, что каждый генный локус имеет своего гомолога в парной хромосоме. Альтернативные формы генов, расположенные в одном локусе (или в паре локусов), называются *аллелями*. Явления, обусловленные наличием в мужском организме неодинаковых половых хромосом, удобнее рассматривать отдельно. Поэтому сказанное ниже относится только к аутосомам.

Определяя ген как элементарную единицу наследственности, подразумевали, что это наименьшая единица, контролирующая определенную функцию, наименьшая единица, способная мутировать и, наконец, наименьшая единица, способная участвовать в рекомбинации (обмен генетическим материалом между хроматидами противоположных хромосом в паре); это должно было означать,



Фиг. 9. Метафазные хромосомы клетки с дицентрической Y-хромосомой.

Это клетка больного с мозаицизмом, у которого обнаружены различные клеточные линии — линия с дицентрической Y-хромосомой, линия клеток с комплексом XO и еще одна линия с комплексом половых хромосом XY. Внизу дицентрические хромосомы показаны при большем увеличении.

что при обмене генами двух гомологичных хромосомами, а не фрагментами, цепия неделимости. Времени экспериментальной она представляется. Генетикой человека. Одновременно занимается генетикой бактерий и выводов материала стало ясно пересмотра.

Мы не ставим перед собой даже в самой краткой лекции молекулярной генетики; данные, согласно которой молекулы ДНК имеют функциональный смысл. Так ДНК может быть элементом за образование полимера (мутации), в кислоты в этой цепи этого участка; иными словами, внутри того участка как «функционально» (обмен генетическим материалом) также может происходить т. е. опять-таки в процессе.

Здесь создавалось сложилось в химии больше не рассматривать материю, мы понятием атома во что, собственно, строение генома; мы можем сказать, мутация и крест. Так как каждая образующаяся пр...

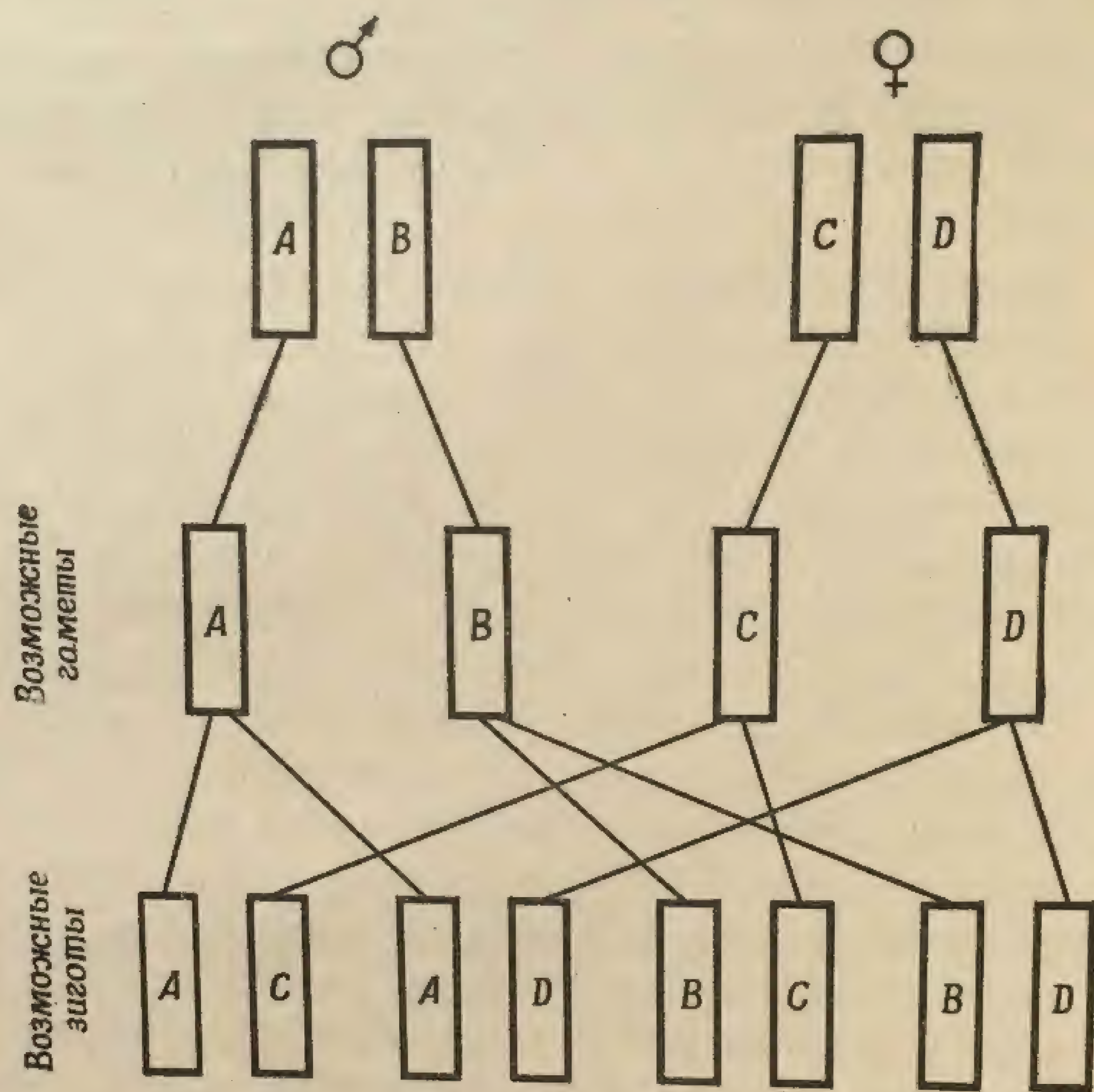
что при обмене генетическим материалом хроматиды двух гомологичных хромосом обмениваются целыми генами, а не фрагментами генов. Эта классическая концепция неделимости гена подкреплялась многочисленными экспериментальными данными; даже в настоящее время она представляется удовлетворительной тем, кто занимается генетикой многоклеточных организмов и генетикой человека. Однако с накоплением данных по генетике бактерий и выяснением природы наследственного материала стало ясно, что эта концепция гена требует пересмотра.

Мы не ставим перед собой задачу излагать здесь, даже в самой краткой форме, основные положения молекулярной генетики; укажем лишь на многочисленные данные, согласно которым дискретные участки двухспиральной молекулы ДНК не соответствуют генам в классическом смысле. Так, определенный участок молекулы ДНК может быть элементарной частицей, ответственной за образование полипептидной цепи или белка, изменения же (мутации), ведущие к замене какой-либо аминокислоты в этой цепи, могут происходить в любой точке этого участка; иными словами, мутации могут возникать *внутри* того участка ДНК, который соответствует гену как «функциональной» единице. И далее, рекомбинация (обмен генетическим материалом между хроматидами) также может происходить внутри этого участка ДНК т. е. опять-таки в пределах функциональной единицы.

Здесь создалось положение, аналогичное тому, какое сложилось в химии с представлением об атоме. Хотя мы больше не рассматриваем атом как элементарную частицу материи, мы тем не менее с успехом пользуемся понятием атома во многих областях прикладной химии и говорим о валентности атома, не задумываясь над тем, что, собственно, представляет собой эта валентность с точки зрения строения атома. Точно так же обстоит дело с геном; мы можем и дальше использовать в практических целях такие термины, как *доминантный* и *рецессивный*, *мутация* и *кроссинговер*, не касаясь того, что кроется за этими терминами на молекулярном уровне.

Так как каждый индивидуум развивается из зиготы, образующейся при слиянии отцовской и материнской

гаплоидных гамет, он получает по одной гомологичной хромосоме от каждого родителя. Следовательно, он получает два гена, занимающих определенную пару генных локусов. Предположим, что у мужчины в определенном локусе одной из пар аутосом расположены гены *A* и *B*, а у его жены — гены *C* и *D*. Расхождение двух гомологич-



Фиг. 10. Распределение аллельных генов.

На основании случайного распределения ожидается равное число потомков с генами *AC*, *AD*, *BC* и *BD*.

ных хромосом подчиняется закону случая и не зависит от их происхождения, т. е. от того, какая из них получена от матери и какая от отца, а также не зависит от расхождения всех остальных хромосом данной клетки. В приведенном примере в среднем половина отцовских гамет будет нести ген, или аллель, *A*, а половина — аллель *B*. Аналогично этому половина яйцеклеток будет нести аллель *C*, а половина — аллель *D*. У потомков от брака между индивидуумами с аллелями (*A* и *B*) и (*C* и *D*) будут встречаться с равной частотой аллели *A*

и *C*, *A* и *D*, *B* и *C*, *B* и *D*. Сказанное можно иллюстрировать схемой (фиг. 10). Ясно, что такое распределение генов обеспечивается расхождением хромосом, в которых расположены соответствующие генные локусы.

ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

В узком смысле, при медико-генетическом консультировании, термин *генотип* обычно используется для обозначения состава генов в изучаемой паре локусов. В широком смысле он обозначает всю генетическую конституцию организма. Термин *фенотип* используется для описания видимого проявления генотипа как в узком, так и в широком смысле.

ГЕТЕРОЗИГОТНОСТЬ И ГОМОЗИГОТНОСТЬ

Когда у индивидуума в данном локусе имеются идентичные аллели, его называют *гомозиготным*, или *гомозиготой*. Если же два аллеля не идентичны, то носитель их является *гетерозиготным*, или *гетерозиготой*.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕНОВ

В настоящее время трудно сказать, сколько генных локусов насчитывается у человека; вероятно, существуют тысячи локусов (если подразумевать под ними функциональные единицы, т. е. участки ДНК, которые определяют или контролируют синтез специфических веществ). Генные локусы у человека, как и у любого другого организма, идентифицируют по специфическому выявляемому эффекту гена. Так, можно, например, идентифицировать гены, которые контролируют образование антигенов групп крови системы АВО. Представим себе самый простой пример; определяя у разных индивидуумов наличие антигенов *A*, *B* и *O*, мы убедились, что у одного индивидуума никогда не бывает больше двух антигенов; это позволяет предположить, что за синтез антигенов ответственна пара локусов. Полученные при изучении родителей и их детей данные о характере наследования этих антигенов в целом согласуются с предположением о том, что синтез этих антигенов определяется парами

аллельных генов. Такая косвенная идентификация генов возможна только в том случае, если один из аллелей данного локуса определяет какой-то специфический физиологический (например, принадлежность крови к определенной группе) или патологический (фенилкетонурия и брахидактилия) признак.

Сопоставляя число уже идентифицированных локусов с общим количеством генетического материала и учитывая различия в степени сходства между близкими и дальними родственниками, естественно сделать вывод, что существует много локусов, не проявляющихся достаточно отчетливо, чтобы их можно было идентифицировать. Эти локусы иногда называют «молчащими». Таким образом, очень грубо генные локусы человека можно разбить на три группы: а) локусы, в которых есть аллели, проявляющиеся каким-либо вредным действием; б) локусы, в которых, вероятно, имеется ряд аллелей, оказывающих очень слабое влияние на жизнеспособность организма, и в) «молчащие» локусы.

У животных описаны и другие типы генов, обладающие специфическим действием. Некоторые из них (обычно в гомозиготном состоянии) всегда летальны или увеличивают вероятность гибели в раннем эмбриогенезе или в раннем постнатальном периоде. Они не вызывают какой-либо конкретной специфической патологии, по которой их можно было бы идентифицировать, хотя в большинстве случаев такая патология, несомненно, существует и в будущем мы научимся ее распознавать. Пока можно лишь сказать, что эти гены в той или иной степени снижают жизнеспособность.

Из генетики животных известно, что таких «летальных» или «вредных» мутаций значительно больше, чем мутаций, обнаруживаемых по специфическому эффекту. Вероятно, все это относится и к человеку. Должно быть, именно этот тип мутаций в значительной мере определяет ту более высокую перинатальную смертность, которая характерна для потомков от родственных браков.

Иногда возникает необходимость определить, что же следует считать «нормальным» геном, или «нормальным» аллелем данного локуса. Это трудная проблема как в философском, так и в терминологическом аспекте. Пред-

полагается, что сс
определяющий к
шинства людей
вательно, у них
у большинства лю
ляются «нормаль
мальных аллелей
пространенные ал
ствия).

Генетики-экспе
вились с этой про
ким типом». Под
дуемой популяци
более частый алл
идентифицируется
рого легко выявля

Имеются много
и в случае «физио
являемые признаки
ином локусе имеет
носятся и к «норм
этого ряда и числа
чувствительностью
нических методов,
значительных раз
нов. Однако если
ляется не единичн
в случае гетерозиг
ставляет собой рез
локусе, то явные
относит за счет ра
мом деле определя
В эксперименталь
ние вещей выясня
ского анализа; в п

Генная мутаци
ного аллеля в дру
передается пото

полагается, что если в определенном локусе имеется ген, определяющий какой-либо вредный признак, но у большинства людей этот признак не проявляется, то, следовательно, у них нет этого «вредного» гена; стало быть, у большинства людей гены, занимающие этот локус, являются «нормальными» или представлены рядом нормальных аллелей (в том смысле, что это наиболее распространенные аллели, не оказывающие вредного действия).

Генетики-экспериментаторы уже давно успешно справились с этой проблемой, назвав нормальный ген «диким типом». Под диким аллелем данного гена в исследуемой популяции подразумевается молчащий или наиболее частый аллель данного локуса; сам же локус идентифицируется по другому аллелю, действие которого легко выявляется.

Имеются многочисленные данные в пользу того, что и в случае «физиологических» генов, определяющих выявляемые признаки, и в случае вредных генов в том или ином локусе имеется ряд аллелей. Это, по-видимому, относится и к «нормальным» генам. Определение размера этого ряда и числа образующих его аллелей ограничено чувствительностью существующих лабораторных и клинических методов, предназначенных для выявления незначительных различий в проявлении этих вредных генов. Однако если нормальный или «дикий» тип определяется не единичным геном, а рядом генов, и если, как в случае гетерозигот, фенотипическое проявление представляет собой результат взаимодействия аллелей в этом локусе, то явные различия в фенотипе, которые легко отнести за счет разных вредных аллелей, могут на самом деле определяться вариантами нормального аллеля. В экспериментальных исследованиях истинное положение вещей выясняется путем скрещивания и генетического анализа; в генетике человека это невозможно.

МУТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Генная мутация представляет собой превращение одного аллеля в другой, причем новый аллель стабилен и передается потомству. Мутации могут возникать в муж-

ских или женских первичных половых клетках до того, как они достигнут гонад, в диплоидных сперматогониях, на любой стадии гаметогенеза, а также в зрелых гаметах. Мутация может возникнуть в локусе, имеющем физиологическое проявление. Она может затронуть, например, ген, определяющий синтез антигена Н; в результате образуется ген, определяющий синтез антигена А; по всей видимости, время от времени это происходит. Однако такие мутации очень трудно обнаружить. Средняя частота мутирования одного локуса на поколение составляет около $1/1\,000\,000$, так что необходимо проверить множество семей, чтобы обнаружить факт мутирования определенного гена. Во многих семьях характер генотипа родителей не дает возможности выявить мутации, даже если они происходили. Дело осложняется еще и тем, что фактическим отцом ребенка, рожденного в браке, не всегда является муж. Частота таких случаев достаточно велика, чтобы именно это могло служить объяснением наблюдаемого несоответствия между родителями и детьми (если, конечно, фактор этот не исключен с высокой степенью вероятности на основании других данных, таких, как анализ групп крови и т. п.).

Генные мутации, идентифицированные у человека, — это в большинстве своем мутации того типа, которые определяют у гетерозигот или гомозигот какие-либо характерные аномальные признаки. Эти мутантные гены часто называют «мутациями», даже если они существуют на протяжении многих поколений. Различные аспекты таких мутаций мы рассмотрим в последующих главах.

ДОМИНАНТНОСТЬ И РЕЦЕССИВНОСТЬ

В узком смысле термины *доминантный* и *рецессивный* относят к признакам, контролируемым генами. Так, признаки, для проявления которых у гетерозиготы (несущей один мутантный и один нормальный аллель) достаточно гена, полученного от одного из родителей, носят название *доминантных*. Из этого следует, что такой признак передается из поколения в поколение и, поскольку эта передача осуществляется закономерно и у

каждой гетерозиготы проявляется мутантный признак, у любого пораженного индивидуума мы обязательно выявим пораженного родителя; исключение составит индивидуум, впервые получивший мутантный ген, возникший в половых клетках одного из его родителей.

Далее, если один из родителей поражен, а другой нет, то в среднем половина детей окажутся пораженными. Аутосомные доминантные признаки обычно наследуются именно по такому типу.

При первоначальном определении доминантного признака предполагалось, что гетерозигота и гомозигота по соответствующему аномальному, или мутантному, гену идентичны по данному признаку и что у гомозиготы степень связанного с данным геном поражения такая же, как у гетерозиготы. Гомозиготность по мутантному гену, обладающему в гетерозиготе вредным действием, встречается у человека крайне редко, так как вероятность брака между двумя людьми, гетерозиготными по одному и тому же аномальному гену, низка. Те немногочисленные данные, которыми располагает генетика человека, свидетельствуют о том, что у гомозигот поражение, как правило, выражено сильнее, чем у гетерозигот по данному гену; гомозиготы, по-видимому, погибают в эмбриональном периоде. То же самое наблюдается и у других млекопитающих.

Рецессивными называются признаки, которые проявляются только в гомозиготном состоянии и, строго говоря, не должны проявляться у гетерозигот. Однако, как мы увидим далее, гетерозиготность по рецессивному гену можно выявить, и есть основания считать, что совершенствование биохимических и других методик позволит выявлять все больший процент таких гетерозигот.

Из сказанного ясно, как трудно провести четкую грань между доминантными и рецессивными признаками и что все определяемые генами вредные признаки правильнее считать *промежуточными*, или *частично доминантными*. Для удобства в медицинской генетике принято обозначать признаки, обычно проявляющиеся у гетерозигот, как доминантные, а признаки, проявляющиеся у гомозигот, как рецессивные. Этого мы и будем придерживаться в последующих главах, рассматривая во-

просы, связанные с медико-генетическим консультированием.

Как подчеркивалось выше, термины *доминантность* и *рецессивность* применимы для обозначения признаков, а не генов или мутаций. Такова традиция, и она логически оправдана. Однако часто бывает удобно во избежание сложных словесных конструкций применять эти термины к генам, которые определяют признак. Поскольку нет оснований считать это большой ошибкой, мы тоже будем следовать этой практике. Итак, мы будем называть доминантными те гены, действие которых проявляется у гетерозигот, а рецессивными те, которые проявляются у гомозигот (даже если гетерозиготность по такому гену удастся тем или иным способом выявить).

В случае присутствия в локусе альтернативных генов (как, например, при наследовании групп крови) преимущество применения термина «доминантность» к генам становится особенно очевидной, позволяя отразить относительную степень доминирования. Так, для того чтобы охарактеризовать человека, имеющего группу крови A_2B , указываются обнаруженные антигены, т. е. фенотип. Поскольку оба контролирующих гена — A_2 и B — проявляются, ни один из них не является доминантным. Лица же с группой крови A_1 могут иметь генотип A_1A_1 или A_1A_2 , так как антиген A_2 не выявляется в присутствии антигена A_1 . В узком смысле A_1 доминантен по отношению к A_2 или A_2 рецессивен по отношению к A_1 . Однако у индивидуума с группой крови A_2B удастся идентифицировать оба антигена; стало быть, A_2 рецессивен по отношению к A_1 , но не к B . Это, по-видимому, общая ситуация для локусов, имеющих аллели с различной степенью доминирования при разных аллельных сочетаниях.

РАЗЛИЧНАЯ СТЕПЕНЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ВРЕДНЫХ МУТАЦИЙ

Для практических целей и, в частности, при оценке риска оправдано допущение, что если аномальные признаки определяются рецессивными мутантными генами, то все гомозиготы по этому гену окажутся пораженными. Иными словами, данный гомозиготный генотип всегда

определяет такое фенотипическое проявление, которое позволяет распознать заболевание в семье не отмечая различий по степени тяжести геном. Вообще гены, описанные у человека, вызывают серьезную патологию.

В отличие от рецессивных генов, которые проявляются в гетерозиготном состоянии, тот или иной доминантный ген проявляется в каком-то состоянии у одного непораженного человека, у которого пораженный человек, становясь гетерозиготным по данному гену, передает этот ген своим потомкам. Возникает спор о названии доминантных генов: пенетрантность и проявление. В ситуациях: 1) невозможности выявления признаков данного гетерозиготного человека в гетерозиготе; 2) нескольких фенотипических вариантов генов с плеiotropией.

В этой книге мы будем использовать термин «доминантность» в тех случаях, когда идентифицируется какое-то характерное проявление гена, если оно слабо выражено в гетерозиготном состоянии. Отсюда следует, что некоторые гетерозиготные люди имеют фенотипическое проявление, когда идентифицируется поражение или поражение в семье, что по одному и тому же гену, но с различной степенью пенетрантности и проявлением.

определяет такое фенотипическое выражение, которое позволяет распознать этот генотип. Далее, в одной и той же семье не отмечается существенных индивидуальных различий по степени поражения, вызванного рецессивным геном. Вообще говоря, аномальные рецессивные гены, описанные у человека, определяют, как правило, серьезную патологию.

В отличие от рецессивных генов доминантные гены проявляются в гетерозиготном состоянии по-разному. Тот или иной доминантный ген может иногда вовсе не проявляться в каком-то поколении. И тем не менее, если у одного непораженного представителя данного поколения, у которого поражен один из родителей, родится больной ребенок, станет ясно, что этот индивидуум гетерозиготен по данному мутантному гену и именно он передал этот ген своему потомству. Время от времени возникает спор о наиболее правильном использовании терминов *пенетрантность*, *неполная пенетрантность*, *экспрессивность* и *проявление* в применении к следующим ситуациям: 1) невозможность выявить некоторые признаки данного гетерозиготного генотипа; 2) наличие легких и тяжелых поражений, вызываемых одним и тем же геном в гетерозиготе; 3) обнаружение одного или нескольких фенотипических признаков данного генотипа в случае генов с плейотропным действием.

В этой книге мы будем применять термин *постоянная пенетрантность* в тех случаях, если гетерозиготный генотип всегда идентифицируется. Это означает, что существует какое-то характерное проявление, которое, даже если оно слабо выражено, позволяет идентифицировать данный генотип. *Отсутствие пенетрантности* означает, что некоторые гетерозиготы не обнаруживаются ни по каким фенотипическим признакам. Термин *нерегулярное проявление* мы будем применять для обозначения таких ситуаций, когда имеются различия по степени тяжести поражения или (и) когда проявляются не все симптомы поражения в случае плейотропного действия гена. Ясно, что по одному и тому же признаку возможны отсутствие пенетрантности и нерегулярное проявление или постоянная пенетрантность и нерегулярное проявление.

СЦЕПЛЕНИЕ

Локусы называются *сцепленными*, если они расположены в одной и той же паре хромосом. Например, пара локусов, в которых расположены гены, контролирующие синтез групповых антигенов крови системы АВО, и локусы, идентифицированные на основании мутантного гена, вызывающего доминантную аномалию — синдром дефекта ногтей и надколенника, расположены в одной паре аутосом.

Следует особо подчеркнуть, что сцеплены между собой локусы, а не гены. Так, в упомянутом выше примере ген группового антигена А крови и мутантный ген, определяющий синдром дефекта ногтей и надколенника, могут находиться у данного индивидуума в одной и той же хромосоме пары (так называемое «сцепление в фазе притяжения»), а могут быть в разных хромосомах пары («сцепление в фазе отталкивания»). Мы не будем останавливаться подробнее на этом вопросе, так как он не имеет практического значения для медико-генетического консультирования. Хотя, возможно, в будущем, когда накопится больше примеров сцепления маркерных локусов с локусами, в которых произошли вредные мутации, эта проблема приобретет для нас известное значение.

Термин *сцепление с полом* применяется в несколько ином смысле.

ГЕНЫ, СЦЕПЛЕННЫЕ С ПОЛОМ

Сцепленными с полом называют гены, локализованные в X- или в Y-хромосоме. Теоретически существуют две возможности, связанные с особенностями гомологии этих хромосом и, следовательно, заключенных в них локусов. X-хромосома значительно крупнее Y-хромосомы, и лишь определенные участки обеих хромосом несут гомологичные локусы, тогда как остальные участки X- и Y-хромосом не гомологичны. Когда речь идет о локусах, представленных в обеих половых хромосомах, говорят о «*частичном сцеплении с полом*». Гены же, расположенные в негомологичных участках X- или Y-хромосомы, называются *полностью сцепленными с по-*

лом или X-сцепленными. На практике мутации обозначают как сцепленные с полом. Нет и анализ родословных и анализ родословных гипотезу.

Y-сцепление

Известны редкие случаи, когда от отца ко всем его детям (иногда и к сыновьям). Это возможно, если мутантный ген, локализованный на Y-хромосоме, локализован на Y-хромосоме. Большинство этих случаев объясняется тем, что у мужчин и по другому типу наследования. Знак с непостоянным наследованием в родословных, к тому же и в родословном наследовании трудно.

X-сцепление

До самого последнего времени и рецессивности аутосомного наследования признакам, сцепленным с полом, мутантные гены являются только у мужчин. Подобный рецессивный признак в X-хромосоме гемизиготной женщины не может проявиться. Так, хорошие сцепленные с X-хромосомой гены, как гемофилия, могут быть здоровыми. У женщины та же мутация, если она родилась от здорового отца и носительницы, не проявится.

лом или Х-сцепленными и Y-сцепленными соответственно. На практике мутации, сцепленные с Х-хромосомой, обозначают как сцепленные с полом. Прямых цитогенетических доказательств частичного сцепления с полом нет и анализ родословных также не подтверждает эту гипотезу.

Y-сцепленное наследование

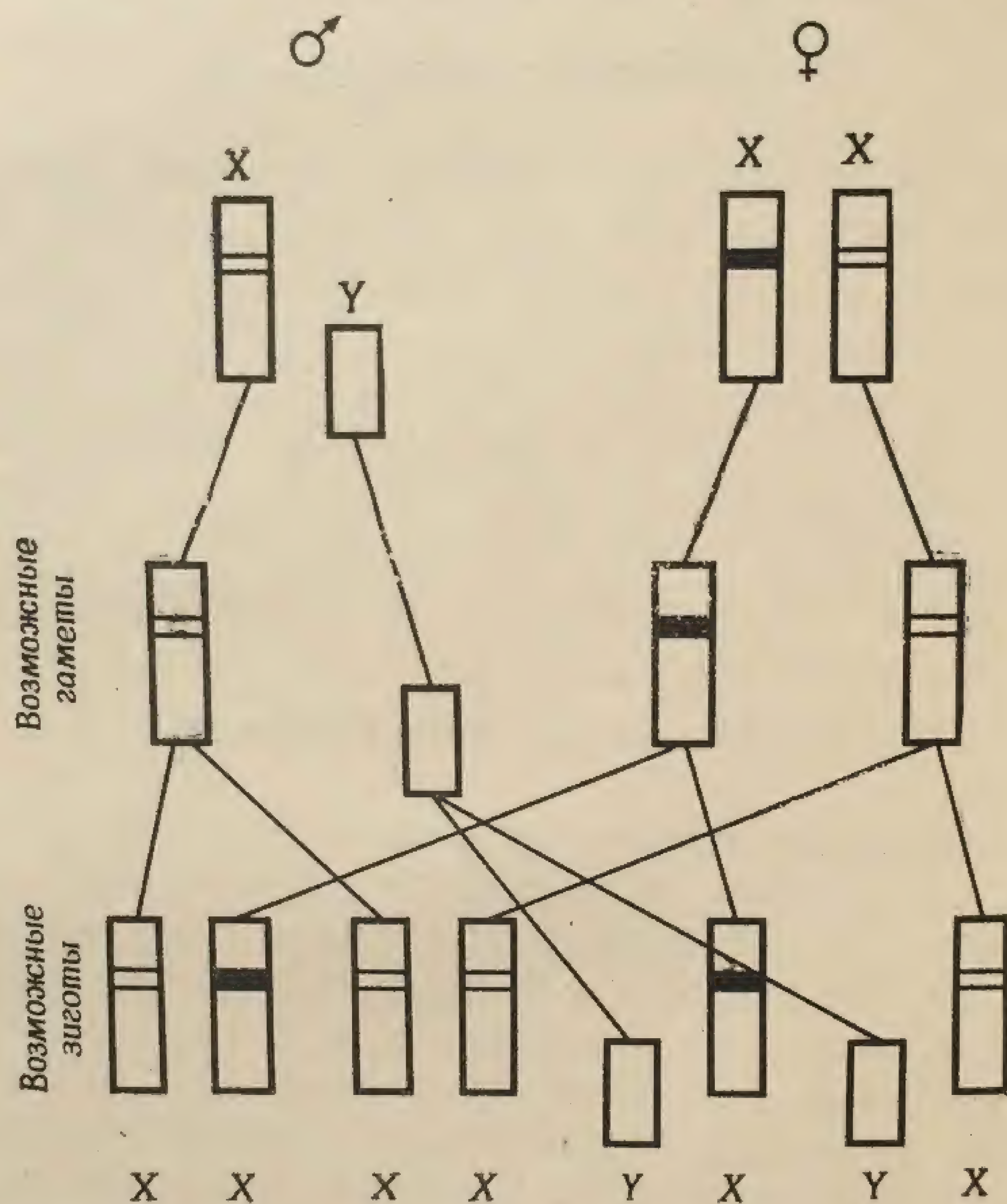
Известны редкие заболевания, которые передаются от отца ко всем его сыновьям (голандрическое наследование). Это возможно при полной пенетрантности мутантного гена, локализованного в Y-хромосоме. Однако большинство этих заболеваний наследуется в ряде семей и по другому типу — обычно как доминантный признак с непостоянной пенетрантностью, — и процент таких родословных, которые легко принять за случаи голандрического наследования, в настоящее время оценить трудно.

Х-сцепленное наследование

До самого последнего времени концепция доминантности и рецессивности, созданная в результате изучения аутосомного наследования, считалась применимой и к признакам, сцепленным с Х-хромосомой. Так, рецессивные мутантные гены, сцепленные с Х-хромосомой, проявляются только у гомозиготных женщин. Тот факт, что подобный рецессивный мутантный ген, находящийся в Х-хромосоме гемизиготного мужчины, определяет развитие такого же характерного фенотипа, как и у гомозиготной женщины, «объясняли» тем, что у мужчины нет гомологичного нормального «уравновешивающего» аллеля. Так, хорошо известный тип наследования ряда сцепленных с Х-хромосомой рецессивных аномалий (таких, как гемофилия и мышечная дистрофия Дюшена) можно было объяснить как передачу признака от гетерозиготной здоровой женщины половине ее сыновей, которые, будучи гемизиготными, оказываются пораженными. У женщины такая патология возможна только в том случае, если она родится от брака больного, но фертильного мужчины с женщиной, гетерозиготной по данному

мутантному гену. Расщепление по генам, сцепленным с X-хромосомой, в потомстве гетерозиготной женщины и гемизиготного мужчины, показано на схеме (фиг. 11).

Если ген доминантный, то заболевание проявится и у гетерозиготных женщин и у гемизиготных мужчин. Все



Фиг. 11. Выщепление сцепленного с X-хромосомой мутантного гена в браке гетерозиготной женщины с нормальным мужчиной.

*Если ген рецессивный, то половина сыновей будут поражены, а все дочери окажутся непораженными, однако половина их будут гетерозиготными носителями. Если ген доминантный, то половина детей обоего пола окажутся пораженными. Черной полосой обозначен мутантный ген, а белой — его нормальный аллель.

дочери пораженного мужчины окажутся больными (так как все они получают одну из своих X-хромосом от отца), сыновья же все будут здоровы, так как от отца они получают только Y-хромосому. В случае брака пораженной женщины со здоровым мужчиной половина детей каждого пола окажутся больными.

Приведенное выше «для прогноза потомства» значение, когда хотя бы один из родителей является носителем мутантного гена. В последнее время бол гипотеза, предложенная М гипотезой Лайон, или ги хромосомы. В целом с гипотеза достаточно хоро ные данные, хотя ряд яв суется.

Суть гипотезы заключе женской зиготы, где-то н стомерами, бо́льшая част дой клетке инактивируетс не может быть с равной отцовской, и потому мо 50% клеток инактивируе теринская X-хромосома. можно идентифицироват гически (она более ком стадии ранней метафаз фин, основанной на ви ДНК хромосом (синтез Д ваается позднее).

В интерфазе инактив зует глыбку полового хр В ранней зиготе половой Однако он был описан у видимому, инактивация раз в это время. Получ в пользу того, что хром представляет собой Так, обнаружено, что как всегда на единич мужчине (XY) и у жен хроматин не обнаружен ских клетках у инди хромосом XX, XXV

Приведенное выше «объяснение» вполне достаточно для прогноза потомства при консультировании, хотя по сути своей оно неверно. Оно приобретает определенное значение, когда хотят решить, если это возможно, является ли та или иная женщина гетерозиготным «носителем» мутантного гена.

В последнее время большой интерес вызвала другая гипотеза, предложенная М. Лайон и называемая обычно *гипотезой Лайон*, или гипотезой *инактивированной X-хромосомы*. В целом с некоторыми дополнениями эта гипотеза достаточно хорошо объясняет экспериментальные данные, хотя ряд явлений все же с ней не согласуется.

Суть гипотезы заключается в том, что при дроблении женской зиготы, где-то на стадии между 64 и 256 бластомерами, большая часть одной из X-хромосом в каждой клетке инактивируется. X-хромосома в данной клетке может быть с равной вероятностью и материнской и отцовской, и потому можно считать, что в среднем в 50% клеток инактивируется отцовская, а в 50% — материнская X-хромосома. Инактивированную хромосому можно идентифицировать в поздней профазе — цитологически (она более компактна, чем ее гомолог), а на стадии ранней метафазы — с помощью радиоавтографии, основанной на включении меченого тимидина в ДНК хромосом (синтез ДНК в этой хромосоме заканчивается позднее).

В интерфазе инактивированная X-хромосома образует глыбку полового хроматина (хроматиновое тельце). В ранней зиготе половой хроматин не обнаруживается. Однако он был описан уже у 13-дневного зародыша; по видимому, инактивация X-хромосомы происходит как раз в это время. Получены интересные доказательства в пользу того, что хроматиновое тельце, действительно, представляет собой инактивированную X-хромосому. Так, обнаружено, что число хроматиновых телец в клетках всегда на единицу меньше числа X-хромосом; у мужчин (XY) и у женщин с комплексом XO половой хроматин не обнаруживается; в интерфазных соматических клетках у индивидуумов с комплексом половых хромосом XX, XXY, XXYY и XXYYY имеется по одному

хроматиновому тельцу, а у индивидуумов с комплексами XXX и XXXY — по два. Далее, если X-хромосома аномальна, например несет делецию, инверсию или является изохромосомой, то в каждой клетке такая аномальная хромосома синтезирует ДНК позднее, чем ее гомолог, а хроматиновое тельце в таких случаях часто имеет аномальную форму и размер.

Из гипотезы инактивации X-хромосомы следует, что у женщины, получившей от отца ген, определяющий какой-либо биохимический дефект, выявляемый на клеточном уровне, половина клеток будет обладать данным биохимическим дефектом (это те клетки, в которых инактивирована материнская X-хромосома), другая же половина будет нормальной (в этих клетках инактивирована отцовская X-хромосома). Показать это непосредственно очень трудно, однако при некоторых видах патологии это удастся (гл. V).

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОНОГЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ АНТИЦИПАЦИЯ (ОПЕРЕЖЕНИЕ)

Давно было замечено, что ряд аномалий, связанных с доминантными генами, проявляется у детей в более раннем возрасте и протекает тяжелее, чем у пораженных родителей. Возникла концепция о прогрессивно усиливающемся действии гена в последующих поколениях. Однако этому явлению можно дать следующее объяснение. В случае тяжелых прогрессирующих заболеваний вероятность того, что пораженный индивидуум доживет до репродуктивного периода, вступит в брак и будет иметь детей, тем меньше, чем раньше проявилось заболевание. Если заболевание проявилось рано и протекало тяжело, то пораженный вряд ли мог оставить потомство. Очевидно, что из числа пораженных в первом поколении будут иметь детей те, у которых это поражение оказалось менее тяжелым, однако у их детей — в следующем поколении — будут представлены случаи, самые разнообразные по степени тяжести, и это поколение может оказаться в среднем более тяжело пораженным.

В качестве примера аномалий, для которых характерна антиципация, обычно приводят миотоническую

дистрофию, врожденную миотонию (болезнь Томсена) и множественную парамитонию.

АБИОТРОФИЯ

Существует много моногенных поражений, при которых ребенок рождается совершенно нормальным, и лишь спустя недели, месяцы, годы или даже десятилетия начинает проявляться вредное действие гена. Как правило, речь идет о случаях преждевременной дегенерации специализированных органов или тканей. Большая часть таких аномалий затрагивает произвольную мускулатуру или центральную нервную систему. Такое явление отмечено при мышечных дистрофиях, хорее Гентингтона, болезни Пика, а также при многих других дегенеративных поражениях нервной системы и глаза.

Судя по гистологическим данным, у таких больных наблюдается более быстрая гибель специализированных клеток, чем в норме. Например, при болезни Пика число нейронов в лобной доле коры головного мозга резко снижено — они замещены астроцитами. В результате происходит постепенная атрофия коры. Сходные изменения наблюдаются в области среднего мозга при поздних спинальных атаксиях; дегенеративные изменения можно обнаружить в соответствующих отделах среднего мозга и волокнах, идущих к клеткам этих отделов. Однако первые клинические симптомы появляются только после того, как разрушится значительная часть клеток — до 25% и более, так что больные обращаются к врачу уже тогда, когда доля разрушенных клеток достигнет предельной величины.

ЭЛЕМЕНТЫ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ

ЧАСТОТА ГЕНА

Работа по медико-генетическому консультированию требует знания основных принципов популяционной генетики. Они необходимы, в частности, для решения некоторых проблем, связанных с родственными браками, а также в случаях спорадических аномалий, когда можно заподозрить, что перед нами — «мутант», т. е. первый реципиент новой мутации, возникшей в половой клетке одного из родителей. В основе популяционной генетики

лежит концепция частоты гена, т. е. той частоты, с которой в популяции в данном локусе встречается данный аллель, т. е. частоты аллеля на локус или на хромосому, или, в более широком смысле, на гамету. Например, если ген, определяющий группу крови О, присутствует в популяции в половине локусов АВО, то его частота составляет 0,5. Так как каждый индивидуум имеет два локуса АВО, то при частоте гена 0,5 частота его в среднем на человека составит половину от 0,5, т. е. 0,25.

Популяционная генетика изучает в основном механизмы, изменяющие или поддерживающие частоты генов в популяции. Для медицинской генетики важно, что частоты мутантных генов определяют частоты соответствующих вредных признаков, причем легко показать, что соотношение между частотами гена и признака неодинаково для доминантных и рецессивных генов. И еще важный момент: частота браков между Rh^+ -мужчиной и Rh^- -женщиной и процент мужчин, гомозиготных и гетерозиготных по Rh -фактору, зависят от частоты этого гена в популяции.

Если частота того или иного гена в популяции колеблется, то ясно, что определять ее надо каждый раз заново для данного гена в данный момент времени. К счастью, известно, что частоты существенно изменяются лишь для немногих генов, по крайней мере на протяжении нескольких поколений. Можно считать, что частоты генов поддерживаются в популяции на определенных уровнях и что эти частоты сбалансированы.

Эта концепция равновесия частот генов широко используется в популяционной генетике, и имеющиеся данные, по-видимому, свидетельствуют в ее пользу. Однако существование такого равновесия окончательно не доказано. Это пока не более чем допущение, использование которого в некоторых случаях оправдано лишь тем, что без него какие-либо обобщения представляются невозможными. Конечно, это малоудовлетворительная ситуация, но тем не менее данная концепция используется в большинстве теоретических работ по популяционной генетике. Если частоты генов действительно остаются в равновесии на протяжении нескольких поколений, то какие факторы или силы поддерживают

это равновесие? Сам термин «равновесие» предполагает существование каких-то сбалансированных противодействующих друг другу сил. Следовательно, должны существовать силы, стремящиеся повысить и понизить частоты генов.

Принято рассматривать два типа механизмов поддержания этого равновесия. Первый можно назвать «равновесием между мутационным процессом и отбором», а второй — «дифференциальным отбором».

Для простоты рассмотрим ситуацию, когда в локусе имеются только два альтернативных аллеля. В действительности такая ситуация встречается крайне редко, если встречается вообще. Тем не менее при таком упрощении можно объяснить основные принципы и легко показать, что равновесие частот генов при любом числе аллелей поддерживается теми же механизмами, только в более усложненной форме. Для удобства эти механизмы будут рассматриваться по отдельности, тогда как действуют они, по-видимому, совместно (правда, эффект одного из них может преобладать).

ОТБОР

Использование термина *отбор* в медицинской генетике требует некоторых уточнений. Рассмотрим сначала отбор, действие которого направлено на индивидуумов, имеющих вредные гены. Пораженные индивидуумы, гетерозиготные или гомозиготные по мутантному гену, в среднем оставят меньше потомства, чем те, которые не страдают от действия вредного гена. Это объясняется тем, что такие индивидуумы чаще умирают, не достигнув репродуктивного возраста, реже или в более позднем возрасте вступают в брак и чаще оказываются полностью или частично бесплодными (либо по биологическим, либо по социальным причинам).

Следует особо отметить два момента: 1) отбор действует на уровне фенотипа, 2) действие его может быть учтено лишь относительно непораженных индивидуумов или, как чаще делается на практике, относительно некоего среднего для данной популяции показателя, что, разумеется, не более как приближение.

Из сказанного следует, что вклад таких пораженных индивидуумов в генофонд следующего поколения будет меньше, чем вклад здоровых особей, вследствие чего частота соответствующего аномального гена в следующем поколении снизится.

В некоторых случаях отбор действует на зиготы определенного генотипа, увеличивая вероятность их элиминации в период эмбриогенеза. Для характеристики отбора существует показатель приспособленности f (от англ. fitness), который является мерой общей эффективной плодовитости относительно средней для популяции; последняя принимается за единицу. Если через s обозначить интенсивность отбора против фенотипа, при котором величина s для летальных заболеваний равна единице, тогда $s = (1 - f)$.

Существует много обстоятельств, осложняющих эту концепцию приспособленности; мы здесь о них говорить не будем; отметим лишь, что одно из таких обстоятельств состоит в том, что у человека потери генов, связанные с внутриутробной гибелью плода или смертью ребенка в раннем возрасте от той или иной генетической аномалии, восполнимы, так как потенциальная плодовитость человека никогда не исчерпывается. Правда, трудно сказать что-либо о поведении людей в такой ситуации: некоторые, без сомнения, попытаются возместить потерю, другие же не захотят повторно «испытывать судьбу» и будут избегать беременностей.

ПОВТОРНО ВОЗНИКАЮЩИЕ МУТАЦИИ

Допустим, что A_1 является «диким типом» или нормальным аллелем данного локуса с низкой частотой повторно возникающих мутаций от A_1 к A_2 и что мутация A_2 оказывает вредное действие у гетерозигот (A_1A_2) или гомозигот (A_2A_2) или же в обоих случаях, но в различной степени, причем у гомозигот более сильное, чем у гетерозигот.

Если бы такое мутирование в одном направлении происходило в течение ряда поколений, то рано или поздно все аллели A_1 должны были бы заместиться на A_2 . Для примера представим себе, что на протяжении миллиона лет существовавший некогда нормальный ал-

лель в результате
ным аллелем, опреде
бы ничто не против
частот таких вредны
в популяции был бы
розный склероз и связ
ная отсталость. Ана
ген, определяющий в
постоянно замещал св
концов все люди стал

Однако индивиду
определяемыми едини
в раннем возрасте, л
они и вступают в бра
или частично бесплод
средней в популяции
следующего поколения
нормальным аллелем.
Так что суммарное д
рону снижения частот

РАВНОВЕСИЕ МЕЖ

Таким образом, у
новесие между мута
вышнюю частоту со
и отбором, направле
который снижает их
нормальным действием
подвержены косвенно
нии. Если же они по
жены отбору только
можно было ожидать
и интенсивности отбо
типа частоты рецесс
быть выше, чем до
наблюдается.
Поступая равн
сом и отбором по
легко вывести
равновесия.

лель в результате мутирования замещался доминантным аллелем, определяющим туберозный склероз. Если бы ничто не противодействовало постоянному приросту частот таких вредных генов в популяциях, то сейчас в популяции был бы очень широко распространен туберозный склероз и связанные с ним эпилепсия и умственная отсталость. Аналогично этому если бы рецессивный ген, определяющий в гомозиготе развитие альбинизма, постоянно замещал свой нормальный аллель, то в конце концов все люди стали бы альбиносами.

Однако индивидуумы с теми или иными аномалиями, определяемыми единичным геном, обычно либо умирают в раннем возрасте, либо не вступают в брак. Если же они и вступают в брак, то часто оказываются полностью или частично бесплодными, т. е. их плодовитость ниже средней в популяции. В результате их вклад в генофонд следующего поколения меньше, чем вклад гомозигот по нормальным аллелям, т. е. отбор идет против фенотипов. Так что суммарное действие отбора направлено в сторону снижения частоты аномального гена в популяции.

РАВНОВЕСИЕ МЕЖДУ МУТАЦИОННЫМ ПРОЦЕССОМ И ОТБОРОМ

Таким образом, устанавливается динамическое равновесие между мутационным процессом, ведущим к *повышению* частоты соответствующих генов в популяции, и отбором, направленным против носителей этих генов, который *снижает* их частоты. Если гены с *явным* вредным действием полностью доминантны, то они всегда подвержены косвенному отбору в гетерозиготном состоянии. Если же они полностью рецессивны, то они подвержены отбору только в гомозиготном состоянии. Отсюда можно было ожидать, что при данной частоте мутаций и интенсивности отбора против соответствующего фенотипа частоты рецессивных генов в популяции должны быть выше, чем доминантных, что в действительности и наблюдается.

Постулируя равновесие между мутационным процессом и отбором по данному вредному мутантному гену, легко вывести следующие приближенные уравнения равновесия.

Если μ — частота мутирования на локус (на хромосому или на гамету) за поколение, а s — интенсивность отбора, направленного против фенотипов, причем эта величина для полностью летальных генов составляет 1,0, то:

Для аутосомных рецессивов $\mu = sx$ (где x — частота гомозигот)

Для аутосомных доминантов $\mu = \frac{1}{2} sx$ (где x — частота гетерозигот)

Для сцепленных с полом рецессивов $\mu = \frac{1}{3} sx$ (где x — частота гемизиготных пораженных мужчин)

Используя эти уравнения, можно по величинам s и x (частота признака в популяции) косвенно оценить μ . На практике, если есть возможность (как, например, в случае некоторых доминантных генов с постоянной пенетрантностью) идентифицировать первых реципиентов новых мутаций, т. е. первых пораженных индивидуумов в семье, можно оценить μ непосредственно. Обычно обе эти величины хорошо согласуются. Расхождение же между ними может иметь значение при консультировании только потому, что иногда приходится оценивать вероятность того, что в данном спорадическом случае аномалии мы имеем дело с первым реципиентом новой мутации, т. е. с «мутантом». Из приведенных уравнений видно, что частота мутации никогда не бывает выше частоты признака в популяции, хотя для рецессивных летальных мутаций (для которых $s = 1$) $\mu = sx$, т. е. $\mu = x$.

Наконец, существует явление, весьма смущающее тех, кто впервые с ним сталкивается. Речь идет об обратных мутациях — изменениях от вредных аллелей к нормальным. Такие мутации часто наблюдаются у бактерий; они, вероятно, возникают и у других организмов, однако реже, чем обычные мутации. Но даже если бы частоты обычных и обратных мутаций были одинаковы, на практике обратными мутациями можно было бы, по видимому, пренебречь. И вот почему. В любой современной популяции число мутантных аллелей, определяю-

ших аномальные при
числом нормальных
вений в направлении
частым будет больше
Допустим, что в
два аллеля A_1 и A_2
 p_1 , а частоту аллеля
других аллелей), что
 $= 1 - q$). Возможны
гомозиготы A_1A_1 и A_2A_2
Основу популяци
Харди — Вейнберга.
но большой популя
отношение частот тре
следующим: $p^2 : 2pq : q^2$
скрещиванием понима
наковую возможность
ной; что частота рож
ся законом случая; ч
по признакам, опреде
нец, что в популяци
шали случайность бра
дались бы все эти ус
Харди — Вейнберга
различий в отборе п
показать, что в усло
ным процессом и отб
ляется достаточно хо
дует, что если частот
ше частоты другого,
тельно выше частоты
ному аллелю, т. е. ес
 $= \frac{99}{100}$, $q^2 = \frac{1}{10000}$, 2
Чаще всего закон
определения относит
пов, когда известна
Например, если ча
цессивного призна
то это означа

ших аномальные признаки, очень мало по сравнению с числом нормальных аллелей, и абсолютное число изменений в направлении от более частых аллелей к менее частым будет больше.

Допустим, что в данном локусе существует только два аллеля A_1 и A_2 ; обозначив частоту аллеля A_1 через p , а частоту аллеля A_2 через q , получим (при отсутствии других аллелей), что $p + q = 1$ ($\therefore q = 1 - p$ и $p = 1 - q$). Возможны три генотипа по этому локусу: две гомозиготы A_1A_1 и A_2A_2 и гетерозигота A_1A_2 .

Основу популяционной генетики составляет закон Харди — Вейнберга. Согласно этому закону, в достаточно большой популяции, где скрещивания случайны, соотношение частот трех генотипов $A_1A_1 : A_1A_2 : A_2A_2$ будет следующим: $p^2 : 2pq : q^2 = (p + q)^2 = 1$. Под случайным скрещиванием понимают, что любой мужчина имеет одинаковую возможность вступить в брак с любой женщиной; что частота родственных браков также определяется законом случая; что при браках отсутствует подбор по признакам, определяемым данным локусом, и, наконец, что в популяции нет изолятов, которые бы нарушали случайность браков. Популяций, в которых соблюдались бы все эти условия, не существует. Далее, закон Харди — Вейнберга постулирует отсутствие мутаций и различий в отборе против всех трех генотипов. Легко показать, что в условиях равновесия между мутационным процессом и отбором закон Харди — Вейнберга является достаточно хорошим приближением. Из него следует, что если частота одного аллеля значительно меньше частоты другого, то частота гетерозигот будет значительно выше частоты гомозигот по менее распространенному аллелю, т. е. если q составляет $\frac{1}{100}$, то $p = (1 - q) =$

$$= \frac{99}{100}, \quad q^2 = \frac{1}{10\,000}, \quad 2pq = 2 \cdot \frac{99}{100} \cdot \frac{1}{100} \approx \frac{1}{50}.$$

Чаще всего закон Харди — Вейнберга применяют для определения относительной частоты генов или генотипов, когда известна частота только одного генотипа. Например, если частота альбинизма — аномального рецессивного признака — составляет 1 на 40 000 рождений, то это означает, что q^2 — частота гомозигот — равна

ципиентов принято называть «мутантами». Вместе с тем такие же спорадические случаи могут возникать у индивидуума, получившего аномальный ген от фенотипически здорового родителя, гетерозиготного по рецессивному гену или по доминантному непенетрантному гену. Такие индивидуумы именуется «сегрегантами». Как станет ясно из последующих глав, одна из наиболее частых проблем состоит в том, чтобы оценить, с какой вероятностью можно отнести данного пробанда к мутантам или сегрегантам, что имеет большое значение при прогнозе потомства.

СИМВОЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОБОЗНАЧЕНИЯ ДОМИНАНТНЫХ И РЕЦЕССИВНЫХ ГЕНОВ И ИХ ЧАСТОТ

В этой книге мы обозначаем доминантный ген прописной буквой A , а рецессивный — строчной буквой a . Частоты генов A и a обозначаются соответственно буквами p и q .

ТЕРМИН «НОСИТЕЛЬ»

В генетике часто пользуются термином *носитель*, имея при этом в виду непораженных индивидуумов, гетерозиготных по данному гену. Так, носителями можно называть индивидуумов, гетерозиготных по вредной аутосомной рецессивной мутации, женщин, гетерозиготных по сцепленным с X-хромосомой рецессивным генам, или же непораженных индивидуумов, гетерозиготных по доминантным генам с непостоянной пенетрантностью.

ПРОЧИЕ МЕХАНИЗМЫ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ РАВНОВЕСИЕ ЧАСТОТ ГЕНОВ

Как сейчас хорошо известно, явных различий в приспособленности между индивидуумами с различными комбинациями аллелей, определяющих группы крови, не существует; аллели эти в большинстве своем не являются ни доминантными, ни рецессивными. Относительные частоты этих аллелей в разных популяциях различны. Тем не менее в данной популяции они более или менее уравновешены, и применяя закон Харди — Вейн-

берга более чем к двум аллелям (если это необходимо), легко показать, что частоты генотипов согласуются с этим распределением.

Легко показать, что существование таких систем невозможно объяснить, исходя из концепции равновесия между мутационным процессом и отбором. При этом даже для самого редкого аллеля пришлось бы допустить такую высокую частоту мутаций, которая превышала бы все известные величины, а если бы подобная частота мутаций и существовала, то, для того чтобы ее сбалансировать, отбор должен был бы достичь такой интенсивности, при которой его легко обнаружить.

Существуют различные механизмы, способные поддерживать подобное равновесие и в отсутствие мутации, причем механизмы эти так эффективны, что, даже если бы мутации в одном направлении происходили с максимальной частотой, вклад их в частоту генов был бы по сравнению с другими влияниями пренебрежимо мал. Наиболее предпочтительное объяснение для большинства подобных мутаций состоит в том, что приспособленность гетерозигот выше приспособленности гомозигот. В простейшей двухаллельной системе (A_1 и A_2) индивидуумы с генотипом A_1A_2 будут оставлять более многочисленное потомство, чем индивидуумы с генотипами A_1A_1 или A_2A_2 .

Можно показать, что в отсутствие мутаций это приведет к равновесию частот генов A_1 и A_2 , и, даже если повторные мутации возникают в направлении $A_1 \rightarrow A_2$ или $A_2 \rightarrow A_1$, их влияние на уровень равновесия будет весьма незначительным по сравнению с влиянием даже небольшого преимущества гетерозигот.

Не учитывая мутации, можно показать, что если гетерозиготы имеют селективное преимущество по сравнению с обеими гомозиготами, то относительная приспособленность трех возможных генотипов, A_1A_1 , A_1A_2 , A_2A_2 , будет равна соответственно $(1 - s_1)$, 1 и $(1 - s_2)$. Тогда в случае равновесия, если частота гена A_1 равна p , а гена A_2 равна q , то

$$p = \frac{s_2}{s_1 + s_2}, \quad \text{а} \quad q = \frac{s_1}{s_1 + s_2}.$$

Допустим, что мы обнаружили рецессивного гена кистозный аллель A_2 вызывающий в гомозиготном состоянии, тогда q составляет приблизительно 0,02, что в генетическом смысле является летальным заболеванием. Таким образом,

$$q = \frac{s_1}{s_1 + s_2} =$$

тогда s_1 будет около 0,02

Отсюда следует, что частота нормальных гомозигот A_1A_1 составит $(1 - s_1) : 1$, или 0,98, а приспособленность гетерозигот A_1A_2 по сравнению с нормальных гомозигот A_1A_1 будет 1,02, что поддерживает равновесие, давая частоту гомозигот A_1A_1 по данному аномальному фенотипу около 0,98.

Ситуация, когда в популяции несколько фенотипов, один из которых является самым редким, и его можно было отнести к гетерозиготам, называется «гетерозиготное преимущество».

На раннем этапе разведения, когда в популяции достигаются признаки, позволяющие те признаки, которые сбалансированном популяции часто называют «неудачными».

На раннем этапе разведения, когда в популяции достигаются признаки, позволяющие те признаки, которые сбалансированном популяции часто называют «неудачными».

На раннем этапе разведения, когда в популяции достигаются признаки, позволяющие те признаки, которые сбалансированном популяции часто называют «неудачными».

Допустим, что мы определили таким образом частоту рецессивного гена кистозного фиброза. Если менее частый аллель A_2 вызывает это заболевание в гомозиготном состоянии, тогда q^2 (частота кистозного фиброза) составляет приблизительно $\frac{1}{2000}$ и $q \approx \frac{1}{45}$. Известно, что в генетическом смысле кистозный фиброз является летальным заболеванием, так что $s_2 = 1$.

Таким образом,

$$q = \frac{s_1}{s_1 + s_2} = \frac{s_1}{s_1 + 1} = \sqrt{\frac{1}{2000}},$$

тогда s_1 будет около 0,022.

Отсюда следует, что отношение приспособленности нормальных гомозигот к приспособленности гетерозигот составит $(1 - s_1) : 1$, или 0,978. Другими словами, если приспособленность гетерозигот выше приспособленности нормальных гомозигот на 2,2%, то это приведет к поддержанию равновесия, даже несмотря на то, что гомозиготность по данному аномальному гену летальна.

Ситуация, когда в популяции существуют одновременно несколько фенотипов в таких соотношениях, что частота самого редкого из них все же слишком велика, чтобы ее можно было отнести только за счет многократного мутирования, называется *полиморфизмом*. Когда популяция достигает равновесного состояния, обычно говорят о «сбалансированном полиморфизме». Лocusы, определяющие те признаки, по которым существует полиморфизм, часто называют «полиморфными», хотя ясно, что этот термин неудачен.

На раннем этапе развития генетики человека обычно описывали только те locusы, в которых происходили мутации, проявлявшиеся как аномалии. Мы знаем сейчас сотни мутаций такого рода, но число вновь идентифицируемых новых признаков, возникающих таким образом, все время уменьшается, хотя интерес к генетике человека неуклонно растет. Новые мутации, которые описываются сейчас, относятся, как правило, к очень редким, они часто весьма своеобразны, и отдифференцировать их от других сходных аномалий удается лишь с помощью лабораторных методов исследования.

Что касается полиморфизма по группам крови, то здесь сложилась обратная ситуация. В 1910 г. был открыт полиморфизм по системе АВО; сначала обнаружение других групп крови и других видов полиморфизма происходило медленно. Однако сейчас в связи с появлением новых очень тонких биохимических и иммунологических методов каждый год выявляется биохимический или серологический полиморфизм по многим новым локусам. Есть основания полагать, что в обозримом будущем число генов, по которым будет обнаружен полиморфизм, превысит число локусов, обнаруженных по повторно возникающим вредным мутациям с отчетливым эффектом.

Существуют и другие механизмы поддержания равновесия частот генов, не связанные с преимуществом гетерозигот. Например, частоты генов, относящихся к комплексу Rh-фактора, поддерживаются в некотором равновесии благодаря механизмам, основанным на различной интенсивности отбора против потомков от некоторых браков. Далее, решающее влияние на распределение частот генов может иметь отбор на уровне гамет, который сохраняет относительно больше гамет определенных генотипов, участвующих в образовании зигот. Хотя эти проблемы представляют огромный интерес, мы их здесь обсуждать не будем, поскольку они не имеют прямого отношения к нашей теме.

ПОЛИГЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

В конце XIX в. Гальтон, Пирсон и ряд других исследователей отметили, что распределение в популяции количественных признаков, таких, например, как рост, обычно оказывается нормальным (гауссовым). Исследования семей выявили корреляцию между родственниками по количественным признакам: для первой степени родства (родители, дети, сибсы) она составила $\frac{1}{2}$, а для второй степени (дядя, тетка, племянник, племянница) — $\frac{1}{4}$. Эти данные согласовались с представлением о том, что так называемые «количественные» признаки определяются многими дискретными факторами.

Однако связать эти данные с законами Менделя удалось далеко не сразу — лишь после того, как в начале XX века законы Менделя были «открыты вторично». (Гальтон писал: «Мендель показал, что существуют альтернативные неделимые частицы, обладающие равной потенцией в потомстве».) В 1902 г. Джул пришел к заключению, что если постулировать существование значительного числа генов (так стали называть менделевские «частицы»), каждый из которых оказывает влияние на тот или иной количественный признак, и если принять, что действие этих отдельных генов аддитивно, то распределение таких количественных признаков в популяции как раз и должно быть нормальным, а корреляция у родственников будет соответствовать обнаруженной.

Существует множество аномалий развития и болезней, возникающих на более поздних этапах онтогенеза, распределение которых в семьях не подчиняется простым менделевским отношениям. Издавна ведется спор о применимости в этих случаях гипотез, постулирующих полигенное наследование предрасположения и наличие у этого предрасположения известного порога; за пределами такого порога невозможно нормальное развитие, а физиологический гомеостаз либо не устанавливается, либо легко нарушается при провоцирующих внешних условиях.

ПОРОГОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Довольно легко представить себе пороговый механизм, в основе которого лежит нарушение упорядоченного развития организма, превышающее некую критическую точку. Например, асинхронность развития может привести к нарушению формирования средней линии в той или иной области тела эмбриона, в результате отдельные компоненты сложного процесса развития сердца могут оказаться несогласованными. Постнатальные нарушения эндокринного баланса или регуляторных биохимических процессов, по мнению Эдвардса (1960), также наводят на мысль о существовании порога. При этом же следует соблюдать известную осторожность, поскольку на основании общепринятых диагностических критериев мы можем лишь грубо определить дихотомию: «поражен» —

«не поражен», так что, например, непрерывный спектр изменений, стоящий за понятием «шизоидной личности», оказывается чисто искусственно расчлененным на основе принятых диагностических критериев шизофрении.

ПРЕДСКАЗАНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА МОДЕЛЯХ ПОЛИГЕННОГО НАСЛЕДОВАНИЯ С ПОРОГОВЫМ ЭФФЕКТОМ

Несмотря на то что такие модели согласуются со многими наблюдениями (о чем будет сказано ниже), они не разработаны настолько, чтобы на них можно было базировать эффективные предсказания в отношении той или иной патологии. Поэтому мы не пытаемся рассматривать эти модели во всех деталях. Для тех, кто интересуется этим вопросом, в конце главы приведен список литературы. Тем не менее, пожалуй, следует указать на некоторые трудности применения этих моделей в конкретных случаях, когда приходится оценивать степень риска, а имеющихся данных явно недостаточно для эмпирической оценки; однако в таких случаях предложенные модели все же могут быть полезны, давая представление по крайней мере о порядке величин риска.

Как уже отмечалось, принято исходить из допущения, что в основе полигенного предрасположения лежит аддитивное действие генов. Это означает, что они не являются ни доминантными, ни рецессивными, что они действуют независимо от того, аллельны они или нет, сцеплены или не сцеплены, и влияют ли они на контролируемый ими количественный признак в ту или другую сторону. Допущение об аддитивности представляет собой своего рода нулевую гипотезу; будучи недоказуемым, это допущение тем не менее значительно упрощает расчеты, поскольку оно означает, что нормальному распределению подчиняются не только явные признаки, но и что-то такое, что, как мы полагаем, лежит в основе предрасположения или склонности. Любое распределение, отличающееся от нормального, сильно усложнило бы расчеты. Однако важно всегда помнить, что речь идет о «сверх-упрощении», принятом ради удобства. Использование таких моделей, которые позволяют легко интерпретировать и

проверять предсказаниями, применяемый в данном случае метод, помня, что возможные сомнения.

Медицине изв... ний, в отношении... возникают у ли... превышающим н... чаях, когда мы... мацией, ряд явле... мости такой общ... состояний характ... родственников пр... так, в группе род... родства, заболева... чем в популяции... ства эта частота с... ся показать, что г... чина значительно... Исходя из той ил... ции полигенного... можно полагать, д... между частотой д... ляции и у родствен... Если установле... жет быть поражен... дети тоже окажут... рующим признаком... следующим геном, а... Эти наблюдения по... го, что рождение п... тифицировать данн... дители совместно с... положение, достато... бенка, т. е. как

проверять предсказания при сопоставлении их с наблюдениями, представляет собой оправданный прием, часто применяемый в научной работе. Опасно лишь непродуманное применение таких моделей к каким-либо другим ситуациям, помимо тех, когда соответствие между ожидаемым и наблюдаемым оказывается настолько хорошим, что возможность применения данной модели в качестве надежной основы для предсказания не вызывает сомнения.

Медицине известен целый ряд аномалий и заболеваний, в отношении которых можно подозревать, что они возникают у лиц с полигенным предрасположением, превышающим некий порог. Во многих подобных случаях, когда мы располагаем достаточно полной информацией, ряд явлений свидетельствует в пользу применимости такой общей модели. Для таких патологических состояний характерно следующее: частота их у близких родственников пробанда выше, чем в популяции в целом; так, в группе родственников, связанных первой степенью родства, заболеваемость может быть в 3—15 раз выше, чем в популяции в целом; при следующих степенях родства эта частота очень быстро падает, и иногда не удается показать, что при третьей степени родства эта величина значительно выше, чем в популяции в целом. Исходя из той или иной модели, основанной на концепции полигенного наследования с пороговым эффектом, можно полагать, что существует определенная связь между частотой данного аномального признака в популяции и у родственников пробанда.

Если установлено, что в данном браке потомство может быть поражено, вероятность того, что последующие дети тоже окажутся пораженными, не постоянна, как в случае признаков, определяемых единичным менделирующим геном, а повышается с рождением каждого последующего пораженного ребенка.

Эти наблюдения легче всего объяснить, исходя из того, что рождение пораженного ребенка позволяет идентифицировать данный брак как брак, при котором родители совместно создают у своего потомства предрасположение, достаточное для рождения пораженного ребенка, т. е. как брак с высоким риском поражения по-

томства. Далее, если второй ребенок оказывается пораженным, этот брак квалифицируется как брак с еще более высоким риском. Величина риска для последующих детей после рождения пораженного ребенка растет нелинейно, а экспоненциально, причем можно предполагать, что в среднем браки, в которых рождаются один, два, три и т. д. пораженных ребенка, являются браками с соответственно более высоким риском.

Рассуждая таким образом, можно предположить, что рождение каждого здорового ребенка (после первого пораженного) снижает степень риска для последующих детей в этой семье. Как показал на некоторых моделях Мортон (1969), это явление может иметь большое значение. Однако невозможно определить, насколько снижается степень риска при рождении нескольких здоровых детей после одного пораженного. Это невозможно сделать и с помощью простых априорных рассуждений, использованных, например, в гл. III.

Для большинства заболеваний, к которым лучше других применима гипотеза полигенного наследования с пороговым эффектом, характерно преимущественное поражение индивидуумов одного пола по сравнению с другим. Это проще всего объяснить различием порогов у разных полов. В подтверждение такой точки зрения можно привести несколько заболеваний и, в частности, стеноз привратника (Картер, 1969). Если пробанд принадлежит к менее восприимчивому полу, то частота этого заболевания в его потомстве и у сибсов будет выше, чем у таких же родственников пробанда, принадлежащего к более восприимчивому полу. Так как для представителя менее восприимчивого пола характерен более высокий порог, то, стало быть, его (или ее) родители способны в среднем создавать более высокую степень предрасположения.

Как уже говорилось, мы не будем обсуждать здесь подробно теоретические аргументы в пользу предложенных моделей. До сих пор ни одна из этих моделей еще не разработана в такой степени, чтобы ее можно было использовать для надежного прогноза. Однако уже сейчас можно говорить о двух типах моделей. Первая из них исходит из того, что нормальное распределение сте-

пени предрасположения с
вклада аддитивно действи
ства трудно идентифицир
щих незначительных факт
пороговый уровень будет
отклонение от среднего
Следует упомянуть о с
смысле использования та
для предсказания (в данн
так как распределение пр
сти, у родственников по
нормальным; оно будет
трудняет предсказание ил
ным. Модели такого ти
Фальконе (1965).

Вторая модель основана
пределение предрасполож
лено аддитивным действи
ние же множества незнач
тается независимым и рас
ходя из этой модели, мо
аномалии, в возникновени
рают многочисленные ген
висят от среды; вместе с т
ходится патология, обуе
действующими факторами
тельной степени полигени
Крайне важно, что рас
ли пораженных индивиду
ным. Исследования Морт
моделей такого типа сле
ными и многообещающим
приводимых далее расче
ка должно быть эмпириче
данные, необходимые для
ствуют, теоретическая мо
крайней мере о порядке
если заболевание встреч
ных, необходимых для
лось, можно использовать
Эдвардсом (1969).

пени предрасположения создается за счет совместного вклада аддитивно действующих генов и действия множества трудно идентифицируемых, но реально существующих незначительных факторов среды. В этом случае пороговый уровень будет выражаться через стандартное отклонение от среднего в определенном направлении. Следует упомянуть о существовании ограничений в смысле использования такой модели как инструмента для предсказания (в данном случае для оценки риска), так как распределение предрасположения, или склонности, у родственников пораженного пробанда не будет нормальным; оно будет асимметричным, что очень затрудняет предсказание или даже делает его невозможным. Модели такого типа подробно рассматривает Фальконер (1965).

Вторая модель основана на том, что нормальное распределение предрасположения, или склонности, обусловлено аддитивным действием многих генов. Распределение же множества незначительных факторов среды считается независимым и растущим монотонно от нуля. Исходя из этой модели, можно ожидать, что существуют аномалии, в возникновении которых основную роль играют многочисленные гены и которые практически не зависят от среды; вместе с тем на другом конце шкалы находится патология, обусловленная какими-то сильно действующими факторами среды при весьма незначительной степени полигенного предрасположения.

Крайне важно, что распределение величин риска среди пораженных индивидуумов можно считать нормальным. Исследования Мортон и Эдвардса по разработке моделей такого типа следует признать весьма интересными и многообещающими. Однако, как будет видно из приводимых далее расчетов, определение величины риска должно быть эмпирическим. В тех же случаях, когда данные, необходимые для эмпирической оценки отсутствуют, теоретическая модель дает представление по крайней мере о порядке величины риска. Например, если заболевание встречается настолько редко, что данных, необходимых для эмпирической оценки не накопилось, можно использовать приближение, разработанное Эдвардсом (1960). Оно заключается в том, что, если час-

тота признака в популяции равна p , его частота у родственников первой степени имеет величину порядка \sqrt{p} . После рождения пораженного ребенка частота данного признака у последующих сибсов будет меньше чем \sqrt{p} . Для рассматриваемых нами признаков частоты настолько низки, что могут быть использованы только приближенные величины p ; к счастью, величины риска в любом случае будут малы.

Когда частоты признаков у близких родственников пробанда достигают высоких значений, скажем 25% ожидаемых на основе гипотезы единичного доминантного гена, особенно трудно бывает решить, применима ли одна из обсуждаемых нами моделей или гипотеза единичного доминантного гена с отсутствием пенетрантности. Иногда вопрос решается по характеру распределения признака в семье. Если же постулировать, что пенетрантность зависит от предрасположения, определяемого многими генами с участием или без участия факторов внешней среды, действующих на выражение главного гена, то эти два типа распределения могут оказаться весьма сходными. Можно ожидать, что различие между этими двумя ситуациями будет состоять в следующем. Если признак определяется главным доминантным геном, то снижение частоты признака в группе первой степени родства будет меньше и отношение частоты признака в популяции в целом к его частоте у родственников пробанда будет значительно выше, чем в случае полигенной патологии.

СТЕПЕНИ РОДСТВА

В процессе изложения часто удобно бывает группировать родственников пробанда по *степени родства*. Первая степень родства — это родство между родителями и детьми или братьями и сестрами; вторая степень родства — это родство между дядей и теткой и племянниками; третья степень родства — родство между двоюродными братьями и сестрами. Эти взаимоотношения можно выразить и другими способами. Если аномалия определяется каким-либо геном, по которому происходит расщепление в родословной, то вероятность того, что люди

связанные первой, второй
получат этот ген, будет равна
 $(\frac{1}{2})^3$. Другими словами, о
рой и третьей степенях род
полученных от предков, бу
 $\frac{1}{4}$ и $\frac{1}{8}$.

ЛИТЕ

- Carter C. O. (1969). Report of
in congenital malformations, W
Edwards J. (1960). The simulat
10, 63—70.
Falconer D. S. (1965). The in
seases estimated from the inc
Genet., 29, 51—76.
Morton N. E. (1969). Report of
in congenital malformations, W
Yule G. U. (1902). Mendel's la
intrasacial heredity, New Phyt
Roberts J. A. F. (1970). An Int
Edition, Oxford University Press
Stern C. (1960). Principles of H
Co., San Francisco. (Основны
1965.)

связанные первой, второй и третьей степенями родства, получают этот ген, будет равна соответственно $\frac{1}{2}$, $\left(\frac{1}{2}\right)^2$ и $\left(\frac{1}{2}\right)^3$. Другими словами, окажется, что при первой, второй и третьей степенях родства доля идентичных генов, полученных от предков, будет равна соответственно $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ и $\frac{1}{8}$.

ЛИТЕРАТУРА

- Carter C. O. (1969). Report of scientific group on genetic factors in congenital malformations, W. H. O., Geneva.
- Edwards J. (1960). The simulation of mendelism, *Acta genet. Basel*, 10, 63—70.
- Falconer D. S. (1965). The inheritance of liability to certain diseases estimated from the incidence among relatives, *Ann. hum. Genet.*, 29, 51—76.
- Morton N. E. (1969). Report of scientific group on genetic factors in congenital malformations, W. H. O., Geneva.
- Yule G. U. (1902). Mendel's laws and their probable relation to intraracial heredity, *New Phytol.*, 1, 193—207 and 222—238.
- Roberts J. A. F. (1970). *An Introduction to Medical Genetics*, 5th Edition, Oxford University Press Ltd.
- Stern C. (1960). *Principles of Human Genetics*, W. H. Freeman and Co., San Francisco. (Основы генетики человека, М., Медгиз, 1965.)

ГЛАВА III

ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ РИСКА

Когда родители или будущие родители обращаются в консультацию с просьбой установить, какова вероятность того, что их будущему ребенку угрожает болезнь, которая уже встречалась в данной семье, необходимо прежде всего установить по возможности точный диагноз болезни. Следует еще и еще раз подчеркнуть, что полное клиническое обследование должно быть неизменным предварительным этапом любой консультации. Такие расплывчатые термины, как множественные уродства, умственная отсталость, атаксия и т. д., могут относиться к самым разнообразным заболеваниям различной этиологии, и поэтому их нельзя использовать при определении величин риска. Тем не менее консультанту приходится иногда давать совет и в случаях, когда точный диагноз не установлен; пожалуй, самыми частыми примерами такой ситуации могут служить случаи рождения мертвого плода или смерти новорожденного, при которых вскрытие не производилось. В этих случаях оценка риска не может быть точной.

Располагая по возможности полными данными диагностического характера, а также сведениями о распределении случаев этого заболевания в семье, можно установить величину риска различными способами. При этом необходимо учитывать все, что известно о генетическом механизме, определяющем наследование данного поражения; а когда клинически неразличимые синдромы могут быть вызваны разными генетическими механизмами или исключительно факторами внешней среды, то следует учитывать относительную вероятность этих различных механизмов для данного конкретного случая.

ТИПЫ ОЦЕНКИ РИСКА

МОНОГЕННЫЕ ПРИЗНАКИ

Поскольку нет никаких сомнений в правильности менделевского закона расщепления признаков, мы можем принять его за аксиому. Поэтому если заболевание определяется каким-либо расщепляющимся фактором, будь то одиночный ген или аномальная хромосома, и если удастся определить генотип супругов, то предсказание вероятности появления пораженного потомства в данном браке не представляет большого труда. Осложнения могут возникнуть при нарушении расщепления генов или же при отсутствии пенетрантности, однако основной принцип остается прежним. Далее, в некоторых случаях, когда речь идет о рецессивных генах или о генах с непостоянной пенетрантностью, мы хотя и не можем определить генотип супругов на основании их фенотипа, все же существует возможность определить вероятность принадлежности их к определенным генотипам, а воспользовавшись ею и данными о расщеплении по фенотипу, можно оценить вероятность появления пораженного потомства.

ОЦЕНКА РИСКА ПОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕННОГО ПОТОМСТВА
У РОДИТЕЛЕЙ С ИЗВЕСТНЫМ ГЕНОТИПОМ

Если известно, что тот или иной ген является доминантным или рецессивным, аутосомным или сцепленным с X-хромосомой, а также если известны генотипы родителей, то на основании закона расщепления можно оценить вероятность появления в потомстве детей с определенным генотипом и фенотипом. Поэтому, если по вопросу о прогнозе потомства обращаются супруги с известными генотипами, им, как правило, легко ответить. При этом не имеет никакого значения, были ли у них до этого дети или нет; а если были, то здоровы они или поражены. В некоторых ситуациях вероятность того, что родители имеют определенные генотипы, не равна единице, однако любое другое объяснение представляется настолько маловероятным, что им можно пренебречь. Поэтому здесь уместно рассмотреть ряд ситуаций, при ко-

торых оправдано предположение об определенном генотипе родителей по аутосомным генам или генам, сцепленным с X-хромосомой.

**Предполагаемые генотипы родителей
в случае аутосомных доминантных генов
с постоянной пенетрантностью**

По определению индивидуумы, гетерозиготные по доминантному гену с постоянной пенетрантностью, всегда оказываются пораженными. К тому же (как указано в гл. II) редкие случаи гомозиготности по данному гену фактически не осложняют ситуацию, так как у таких индивидуумов оба родителя поражены и сами они легко выявляются из-за более интенсивного поражения. В таком случае есть основания предположить, что пораженные индивидуумы гетерозиготны, а здоровые — гомозиготны по нормальному аллелю. Это позволяет легко установить тип брака. Из сказанного следует:

I. Если один из родителей поражен, то он (или она) гетерозиготен по данному гену и передает этот ген в среднем половине потомства; получившие данный ген окажутся пораженными. Стало быть, вероятность появления пораженных детей у пораженного родителя составит $\frac{1}{2}$. Указанная вероятность не зависит от наличия данной аномалии у других детей, рожденных в этом браке.

II. Если пораженный ребенок родился у здоровых родителей, то он *должен быть* мутантом. Вероятность того, что следующий ребенок окажется пораженным, равна вероятности появления новой мутации в хромосоме каждого из родителей, которая составляет 2μ . Эта величина настолько мала, что ею можно пренебречь.

Эти простые правила справедливы совершенно независимо от того, сколько пораженных насчитывается среди родственников пораженного родителя по прямой и боковым линиям. В частности, они справедливы даже тогда, когда пораженный родитель сам является мутантом.

Предположим, что в семье аутосомных доминантных генов с постоянной пенетрантностью. Сложность таких случаев заключается в том, что не все гетерозиготы, являясь в брак здоровым партнером, существуют, однако, так гетерозиготность данного индивидуума, что ее можно считать действительным типом брака можно считать фактом.

Вот такие случаи.

I. Если один из партнеров гетерозиготен.

II. Если у здоровой супружеской пары родился пораженный ребенок, а у одного из родителей гетерозиготность по данному гену. В последнем случае вероятность появления следующего пораженного ребенка будет равна $\frac{1}{2}$.

Схема 1.

*Предполагаемые генотипы родителей
в случае аутосомных доминантных генов
с непостоянной пенетрантностью*

Сложность таких случаев заключается в том, что являются не все гетерозиготы, и, следовательно, вступающий в брак здоровый партнер может быть гетерозиготным. Существуют, однако, такие обстоятельства, когда гетерозиготность данного индивидуума настолько вероятна, что ее можно считать действительной. В таких случаях тип брака можно считать фактически установленным.

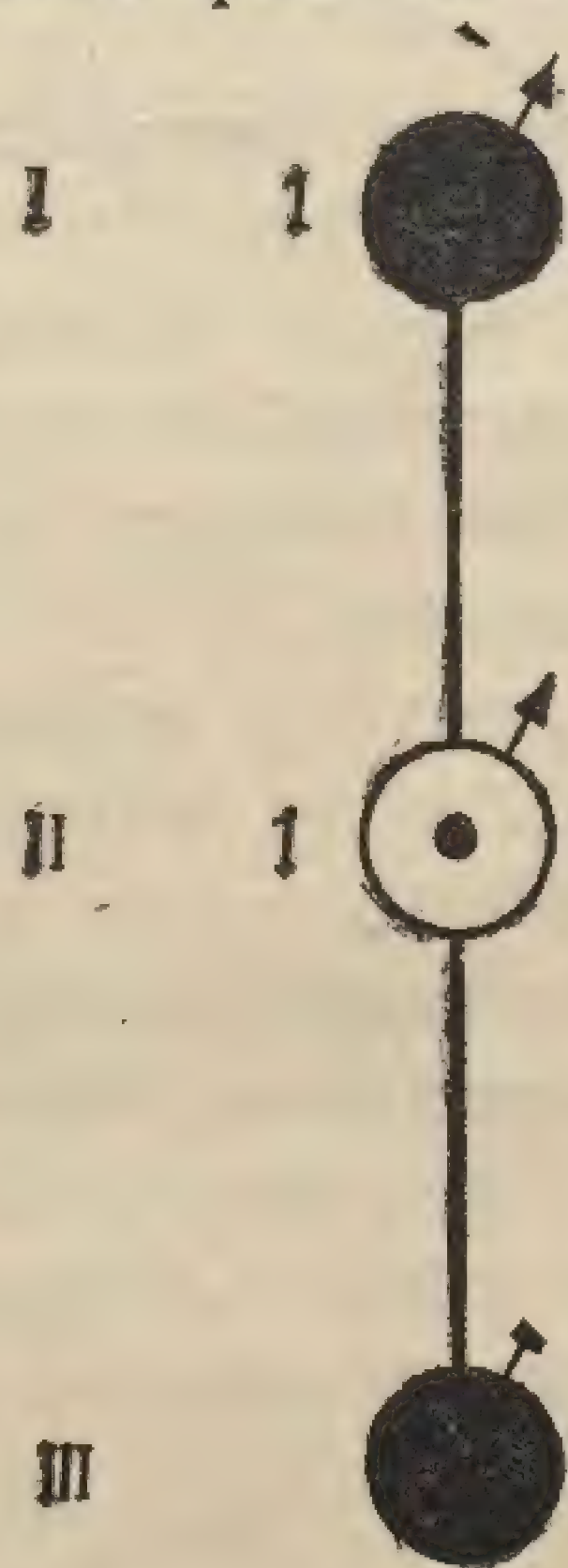


Схема 1.

Вот такие случаи.

I. Если один из партнеров поражен, то он (или она) гетерозиготен.

II. Если у здоровой супружеской пары появился больной ребенок или внук, а у одного из этих супругов имеется пораженный родитель или близкий родственник, то почти с уверенностью можно заключить, что данный супруг (или супруга) гетерозиготен по соответствующему гену. В противном случае пришлось бы предположить независимое возникновение двух мутаций, а такое совпадение маловероятно. Сказанное можно проиллюстрировать следующей родословной (схема 1).

В любой из этих ситуаций, если обозначить пенетрантность через K , то вероятность появления пораженного потомства составит $\frac{1}{2} K$ (этот вопрос более подробно обсуждается в гл. IV). Следует еще раз подчеркнуть, что если генотипы партнеров известны, то вероятность появления пораженного потомства легко рассчитать.

Предполагаемые генотипы родителей в случае аутосомных рецессивных генов

Большинство браков, в которых рождаются гомозиготные пораженные дети, это браки между здоровыми гетерозиготами; такие браки выявляются лишь тогда, когда рождается пораженный ребенок или несколько пораженных детей. Можно допустить, что все гомозиготы оказываются пораженными.

Гетерозиготность супругов выявляется только в том случае (но зато всегда), если у них рождается пораженный ребенок. Возможность того, что один или оба родителя гомозиготны по нормальному аллелю и передали потомству новую мутацию (вероятность которой соответственно μ и μ^2), настолько мала, что ею можно пренебречь. Установив таким образом тип брака, в котором оба родителя гетерозиготны, можно подсчитать, что риск для последующего потомства составляет $\frac{1}{4}$.

Предполагаемые генотипы родителей в случае доминантных генов, сцепленных с X-хромосомой

В сущности ситуация для доминантных генов, сцепленных с X-хромосомой, такая же, как и для доминантных аутосомных генов. Если женщина поражена, то она гетерозиготна; если мужчина поражен, то он либо гемизиготен, либо (когда речь идет о спорадическом поражении) является мутантом. В случае такой аномалии у отца вероятность ее у сыновей равна нулю, тогда как все дочери окажутся пораженными. Если поражена мать, то риск для сыновей и дочерей составляет $\frac{1}{2}$.

Предполагаемые
в случае рецессивных
сцепленных

У гемизиготных мужчин
кие гены можно рассматри
пенетрантностью. Поэтому
вается по его фенотипу, ес
что в его X-хромосоме на
мальный ген; у здорового

В рассматриваемой ситу
сталкиваться с пораженно
здоровая же женщина мож
по данному гену, либо гом
му аллелю. Так что устано
добных случаях можно ли
вестно из других источников
розиготности женщины.

Установить тип брака м
аниях.

I. Если пораженный муж
занной с ним родством здо
существом в родословной ука
розиготность можно допуст
нормальному аллелю (низ
готности рассматривается
сомы мужчин передаются
что вероятность появления
на нулю.

II. Если у отца женщи
ген, сцепленный с X-хромос
гетерозиготна по этому гену
сыновей составляет $\frac{1}{2}$.

III. Если у здоровой суп
от родословной) родились д
свидетельствует о гетерозиг
идет о признаках, сцеплен
ность того, что в сцеплен
мужчина является спо
гл. II и гл. V). О

*Предполагаемые генотипы родителей
в случае рецессивных генов,
сцепленных с X-хромосомой*

У гемизиготных мужчин и гомозиготных женщин такие гены можно рассматривать как гены с постоянной пенетрантностью. Поэтому генотип мужчины устанавливается по его фенотипу; если он поражен, это означает, что в его X-хромосоме имеется соответствующий аномальный ген; у здорового мужчины этого гена нет.

В рассматриваемой ситуации нам редко приходится сталкиваться с пораженной (гомозиготной) женщиной, здоровая же женщина может быть либо гетерозиготной по данному гену, либо гомозиготной по его нормальному аллелю. Так что установить генотипы супругов в подобных случаях можно лишь при условии, что нам известно из других источников о гомозиготности или гетерозиготности женщины.

Установить тип брака мы можем в следующих ситуациях.

I. Если пораженный мужчина состоит в браке со связанной с ним родством здоровой женщиной, то при отсутствии в родословной указаний на возможную ее гетерозиготность можно допустить, что она гомозиготна по нормальному аллелю (низкая вероятность ее гетерозиготности рассматривается в гл. V). Поскольку X-хромосомы мужчин передаются дочерям, можно заключить, что вероятность появления пораженного потомства равна нулю.

II. Если у отца женщины обнаружен рецессивный ген, сцепленный с X-хромосомой, то такая женщина гетерозиготна по этому гену и вероятность поражения ее сыновей составляет $\frac{1}{2}$.

III. Если у здоровой супружеской пары (независимо от родословной) родились два пораженных сына, то это свидетельствует о гетерозиготности матери. Когда речь идет о признаках, сцепленных с X-хромосомой, вероятность того, что в спорадическом случае пораженный мужчина является мутантом, достаточно высока (см. гл. II и гл. V). Однако вероятность того, что гомозигот-

ная по нормальному гену женщина передаст две новые мутации двум своим сыновьям, крайне мала (μ^2).

IV. Если у здоровой супружеской пары родился только один пораженный сын (случай рецессивного аномального признака, сцепленного с X-хромосомой), но при этом у матери среди родственников по материнской линии есть пораженные мужчины (брат бабушки, дядя, один из сыновей тетки или из сыновей сестры), то такую женщину можно признать гетерозиготным носителем. Вероятность возникновения у всех ее родственников независимых мутаций слишком мала, чтобы ее следовало учитывать при оценке риска для будущего ребенка.

Конечно, если в случае рождения одного пораженного ребенка мы не располагаем никакими генеалогическими данными, то исключить мутацию нельзя и генотипы супругов остаются неидентифицированными; подобная ситуация рассматривается в гл. V.

Необходимо особо подчеркнуть следующие два момента.

1. В описанных выше ситуациях вероятность определения генотипов консультирующихся супругов настолько велика, что эти генотипы можно считать установленными.

2. После установления генотипов супругов оценка риска не представляет большого труда; при этом на величину риска не влияет факт рождения больных или здоровых детей ни у этих супругов, ни у их предков или родственников по боковым линиям. Другими словами, если а priori на основании родословной удалось установить тип брака, то никакая информация а posteriori не может повлиять на соответствующую вероятность.

СИТУАЦИЯ, КОГДА ГЕНОТИПЫ РОДИТЕЛЕЙ, КОНСУЛЬТИРУЮЩИХСЯ ПО ПРОГНОЗУ ПОТОМСТВА, НЕ УСТАНОВЛЕНЫ

Если точно установить генотипы родителей не удастся, приходится определять вероятности принадлежности их к различным возможным генотипам, которые могли бы объяснить распределение данного заболевания и

состояние уже рожденных детей. Генотипы должны исключать все варианты, которые не возникают, когда речь идет о постоянной пенетрантности (или сцепленных с X-хромосомой), но о доминантных генах с неполной пенетрантностью в случае рецессивных генов.

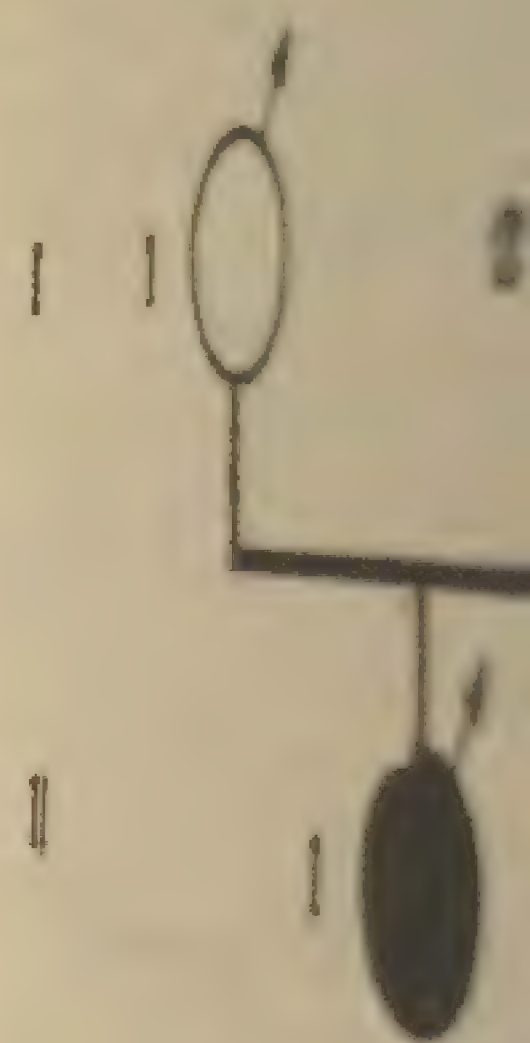


Схема 2

Сказанное можно иллюстрировать. Для первого можно предложить два варианта, для второго — три. I. В приведенной выше родословной первый родился мальчик с аномальным рецессивным геном, сцепленным с X-хромосомой. Случай спорадический, никаких генотипов нет (схема 2). Родители I-1 и I-2 хотя и знают, какой ребенок существует, но не знают, что и следующий ребенок может быть пораженным. Существуют два возможных варианта. А. Мать I-2 гетерозиготна по данному гену, отец I-1 — нет. В. Мать гомозиготна по нормальному гену, отец — носитель мутации, возникшей у него в детстве (как сказано в гл. II и III). В. Мать гомозиготна по нормальному гену, отец — носитель мутации, возникшей у него в детстве (как сказано в гл. II и III). В. Мать гомозиготна по нормальному гену, отец — носитель мутации, возникшей у него в детстве (как сказано в гл. II и III).

состояние уже родившихся детей. Предполагаемые генотипы должны исчерпывать все объяснения, а сумма их вероятностей должна быть равна единице. Таких ситуаций не возникает, когда речь идет о доминантных генах с постоянной пенетрантностью (как аутосомных, так и сцепленных с X-хромосомой), но они часты в случае доминантных генов с непостоянной пенетрантностью и в случае рецессивных генов.

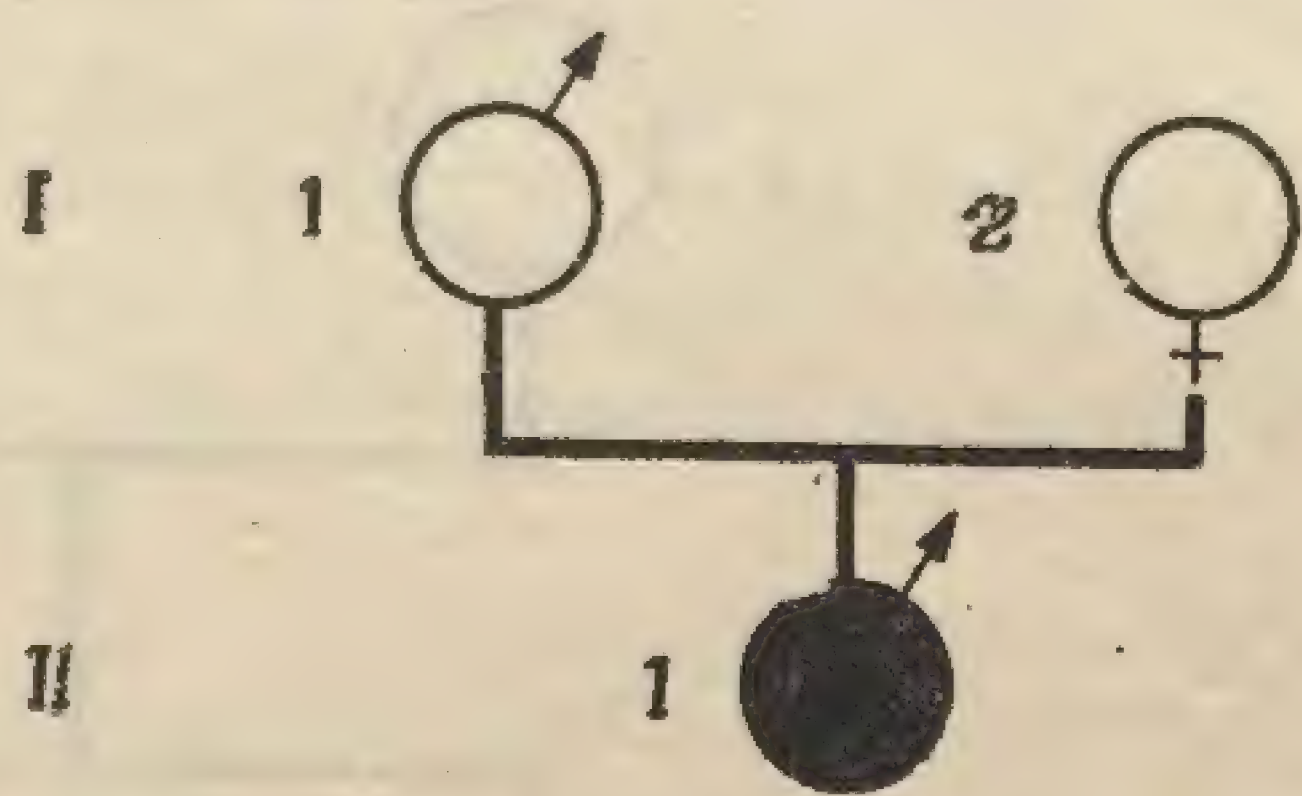


Схема 2.

Сказанное можно иллюстрировать двумя примерами. Для первого можно предложить два возможных объяснения, для второго — три.

I. В приведенной выше родословной у здоровых супругов первым родился мальчик с аномалией, обусловленной рецессивным геном, сцепленным с X-хромосомой. Случай спорадический, никаких генеалогических данных нет (схема 2).

Родители I_1 и I_2 хотят знать, какова вероятность того, что и следующий ребенок мужского пола окажется пораженным. Существуют два возможных объяснения:

А. Мать I_2 гетерозиготна по данному гену (в этом случае риск для ребенка составит $\frac{1}{2}$).

В. Мать гомозиготна по нормальному аллелю, но передала новую мутацию, возникшую в X-хромосоме, своему сыну (как сказано в гл. II и V, для аномалий, определяемых рецессивными генами, сцепленными с X-хромосомой, частота мутантов по сравнению с сегрегантами относительно высока).

II. Рассмотрим другую родословную (схема 3); речь идет о спорадическом случае аномалии, вызванной сцеп-

ленным с X-хромосомой рецессивным геном, у мальчика III_1 .

В данном примере за советом обращается II_3 — тетка больного мальчика по матери; собираясь выйти замуж, она хочет узнать, какова вероятность того, что она является носителем аномального гена. Можно выдвинуть три возможных объяснения пораженности III_1 , но

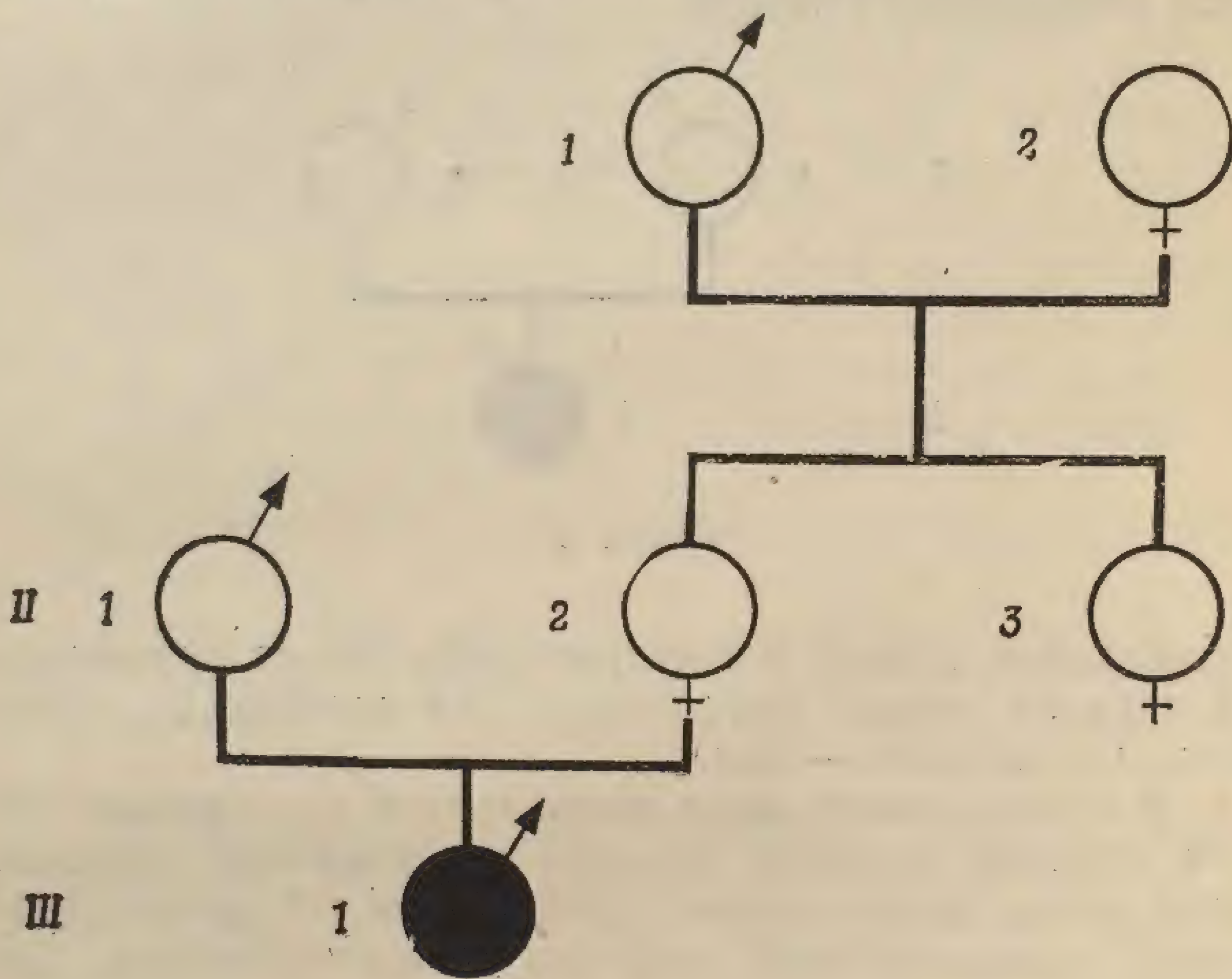


Схема 3.

при этом прежде всего важно знать, была ли I_2 гетерозиготным носителем. Эти три возможные гипотезы следующие:

- A. I_2 — гетерозиготный носитель аномального гена; она передала этот ген своей дочери II_2 , которая в свою очередь передала его сыну III_1 .
- B. I_2 — гомозиготна по нормальному аллелю, но либо она, либо ее муж передали новую мутацию дочери II_2 , которая затем передала мутантный ген сыну III_1 .
- C. I_2 — гомозиготна по нормальному аллелю, так же как и II_2 , но у II_2 возникла новая мутация в X-хромосоме, которую она передала III_1 .

Следует заметить, что только первая гипотеза (А) исходит из того, что I_2 — гетерозиготный носитель; и только в этом случае обратившаяся за советом женщина (II_3) может оказаться носителем. Поэтому решение задачи сводится к оценке вероятности того, что из всех перечисленных выше гипотез единственно правильной является (А). Мы можем оценить относительные частоты всех трех возможных объяснений. Если обозначить их как $P(A)$, $P(B)$ и $P(C)$, то оценка вероятности того, что правильна гипотеза А, равна $P(A)$. Это справедливо только в том случае, когда мы рассмотрели все возможные объяснения и когда $P(A) + P(B) + P(C) = 1$. Вероятность того, что правильна гипотеза А, можно выразить отношением

$$\frac{P(A)}{P(A) + P(B) + P(C)}.$$

Если правильна гипотеза А, т. е. что I_2 является гетерозиготным носителем, то вероятность того, что II_3 — также носитель, составляет $\frac{1}{2}$ от этого отношения, а вероятность того, что ее первый сын будет поражен, равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ и на величину этого отношения.

Из-за недостатка места мы не можем здесь излагать элементы теории вероятностей, укажем лишь на общее правило. Если два или большее число событий независимы, то вероятность их совместного наступления равна произведению вероятностей каждого из них.

ВЛИЯНИЕ ФАКТА РОЖДЕНИЯ В СЕМЬЕ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ НА ВЕРОЯТНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ГЕНОТИПОВ У РОДИТЕЛЕЙ

Две ситуации, из которых в одной генотипы консультирующихся партнеров известны, а в другой нет, в корне различны.

Как уже отмечалось в первом случае, когда можно сделать определенные допущения о генотипе родителей, факт рождения пораженных детей у них или у других членов семьи не влияет на величину риска для после-

дующих детей. По-иному обстоит дело, если нет уверенности в том, что данный брак не относится к бракам с высоким риском поражения потомства. Обсудим, какой совет можно дать женщине (II_3), у которой есть два пораженных брата (речь идет об аномалии, вызванной рецессивным геном, сцепленным с X-хромосомой); II_3 намеревается выйти замуж (или уже замужем, но еще не имеет детей) (схема 4).

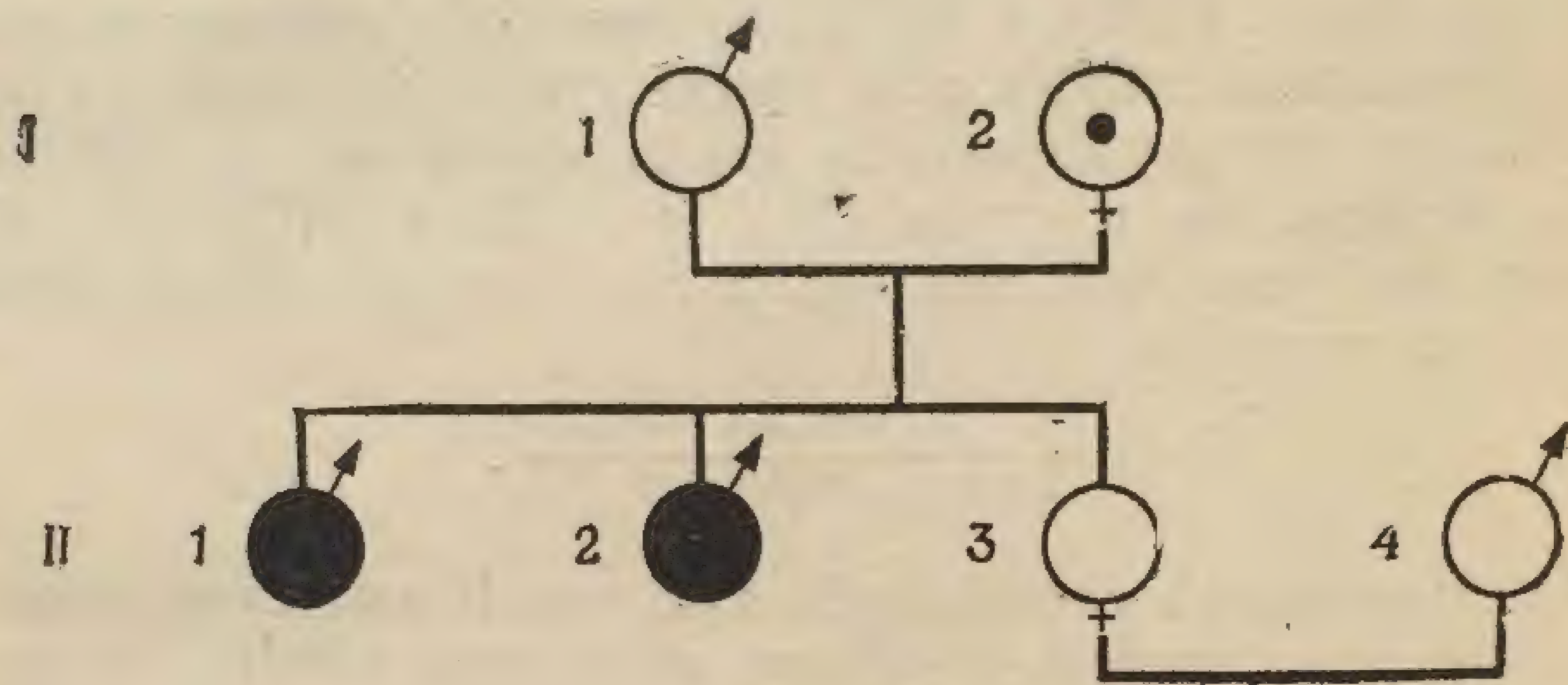


Схема 4.

По определению I_2 должна быть гетерозиготным носителем, и вероятность того, что и II_3 гетерозиготна по тому же гену, составляет $\frac{1}{2}$. Поэтому максимальная вероятность того, что ее первый сын будет поражен, равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. Допустим, что она решила пренебречь этим риском и родила ребенка; если у нее родится пораженный мальчик, то сразу все станет ясно: она, действительно, является гетерозиготным носителем; такой брак представляет собой брак здорового мужчины с гетерозиготной женщиной, и риск для ее будущих сыновей составит $\frac{1}{2}$.

Допустим теперь, что у нее родился здоровый сын; возможно, что это один счастливый шанс из двух. Но если она родила пять здоровых сыновей, вероятность того, что она, будучи гетерозиготным носителем данного аномального гена, могла родить пять здоровых сыновей, составляет $\left(\frac{1}{2}\right)^5$, или $\frac{1}{32}$. Интуитивно мы сознаем, что с

рождением каждого сле-
вится все менее и мен-
том, что она является
полностью его отвергну-
дующий сын может ока-
жение здоровых детей з-
вероятность, основанну-
рождения первого ребен-
ситуации, описанные в
сультуруются родители,
ным генотипом не одни
когда в семье не могут
типом. В таких случаях
того, что женщина, обр-
готна по данному ано-
факт рождения здоров-
ковым линиям. Общее
если факт рождения у
может иметь значение
(или генотипов ее род-
одного или нескольких
ность того, что она и е-
зиготными носителями.
вать при оценке риска
стые общие правила зд-
многих ситуациях суще-
ции априорной вероятн-
дителей, установленной
нования фенотипов род-

при установлении
Необходимо дать оп-
дуют использоваться в д-
риала. Термин априор-
обозначения той вероя-
у родителей, которая у-
включая их собственны-
о детей. Следовательно
основой добротной кон-
жеских пар, еще не им-

рождением каждого следующего здорового сына становится все менее и менее вероятным предположение о том, что она является гетерозиготным носителем; однако полностью его отвергнуть в данном случае нельзя, и следующий сын может оказаться пораженным. Итак, рождение здоровых детей заставит нас изменить априорную вероятность, основанную на данных родословной до рождения первого ребенка. Существуют более сложные ситуации, описанные в гл. V и приложении 3, когда консультируются родители, отделенные от предка с известным генотипом не одним, а двумя поколениями; или же когда в семье не могут указать предка с известным генотипом. В таких случаях на нашу оценку вероятности того, что женщина, обратившаяся за советом, гетерозиготна по данному аномальному гену, может повлиять факт рождения здоровых детей у родственников по боковым линиям. Общее правило заключается в том, что *если факт рождения у женщины пораженного ребенка может иметь значение для установления ее генотипа (или генотипов ее родственников), то факт появления одного или нескольких здоровых сыновей снизит вероятность того, что она и ее родственники являются гетерозиготными носителями.* Эти вопросы лучше рассматривать при оценке риска в конкретном случае, так как простые общие правила здесь отсутствуют. Тем не менее во многих ситуациях существуют простые методы коррекции априорной вероятности определенных генотипов родителей, установленной до рождения детей, уже на основании фенотипов родившихся детей.

Термины, используемые при установлении генотипов родителей

Необходимо дать определение терминам, которые будут использоваться в дальнейшем при изложении материала. Термин *априорная вероятность* вводится для обозначения той вероятности определенных генотипов у родителей, которая устанавливается по родословной, включая их собственные фенотипы, но без учета данных о детях. Следовательно, априорная вероятность служит основой добрачной консультации и консультации супружеских пар, еще не имеющих детей. Термин *апостериор-*

ная вероятность применяется для обозначения вероятности определенного генотипа у родителей, установленной с учетом как *априорного* ожидания относительно возможности у них определенного генотипа, так и состояния уже имеющихся детей.

Здесь уместно рассмотреть общую вероятностную модель, применимую к более широкому кругу событий. Допустим, что имеют место события A , B и C (или A , B , C и D и т. д.) и что каждое из этих событий (и только оно) могло обусловить событие O . Относительные частоты A , B и C известны, и поскольку нет других событий, которые могут обусловить O , то все возможные объяснения O должны быть исчерпаны, когда мы рассмотрим события A , B и C .

Если имеется серия явлений с известными относительными частотами, можно считать, что эти события будут иметь априорные вероятности, пропорциональные частотам, с которыми они происходят. Следовательно, известные частоты A , B и C можно использовать в качестве априорных вероятностей событий A , B и C для объяснения события O . Эти вероятности можно записать соответственно как $P(A)$, $P(B)$ и $P(C)$.

Обозначим частоты, с которыми O следует за A , O следует за B и O следует за C , соответственно a , b и c . Мы можем здесь использовать понятие условных вероятностей. Например, если происходит событие A , то вероятность события O равна a , и т. д. Таким образом, вероятность того, что произойдут одновременно событие O и событие A , будет $P(A)a$; аналогично для B она будет $P(B)b$ и для C — $P(C)c$.

Допустим, что событие O действительно произошло. Вероятность того, что оно произошло благодаря событию A , должна равняться отношению $P(A)a$ к вероятности всех возможных объяснений события O , так как доля всех событий O , которые происходят благодаря A , будет частотой (или вероятностью) события O после A , деленной на общую вероятность того, что событие O происходило после A , B или C . Итак, вероятность того, что событие O произошло именно из-за A , составляет

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b + P(C)c}.$$

Приводящие к этому
писать так:

События

Происходят с известной
частотой, и поэтому
вуют априорные вероятности
Если произошло событие
событие, то событие
с условной вероятностью
Если наблюдается событие
априорная вероятность
оно обусловлено событием

Нетрудно видеть, что
 $P(B)$ и т. д. являются
 a , b и т. д. — условные
и т. д. — финальные
орных вероятностях P
здесь терминология пр
(1958).

Допустим теперь, что
ных ящика A и B , каж
ство шаров; в ящике A
ловина красных, а в я
пустим, что оба ящика
лагается отгадать, како
априорная вероятность
 $\frac{1}{2}$, а вероятность того,
дет $\frac{1}{2}$.

Попытаемся
последовательно извлес
Если первым будет кра
должен быть ящик с кра
если первым и следующим
это может быть любой
шаров мы вытащим, то
это ящик B ; мы можем
сле извлечения n

Приводящие к этому рассуждения можно кратко записать так:

События	A	B	C
Происходят с известной относительной частотой, и поэтому им соответствуют априорные вероятности . . .	$P(A)$	$P(B)$	$P(C)$
Если произошло соответствующее событие, то событие O наступает с условной вероятностью	a	b	c
Если наблюдается событие O, то апостериорная вероятность того, что оно обусловлено событием A . . .	$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b + P(C)c}$		

Нетрудно видеть, что относительные частоты $P(A)$, $P(B)$ и т. д. являются априорными вероятностями, что a , b и т. д. — условные вероятности, а $\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b}$ и т. д. — финальные вероятности, основанные на априорных вероятностях $P(A)$, $P(B)$ и т. д. Используемая здесь терминология принадлежит Кендэллу и Стюарту (1958).

Допустим теперь, что имеется два одинаковых черных ящика A и B, каждый из которых содержит множество шаров; в ящике A находится половина белых и половина красных, а в ящике B — только белые шары. Допустим, что оба ящика поставлены на стол и вам предлагается отгадать, какой ящик, скажем, слева. Ясно, что априорная вероятность того, что это A, т. е. $P(A)$, будет $\frac{1}{2}$, а вероятность того, что это B, т. е. $P(B)$, также будет $\frac{1}{2}$. Попробуем отгадать расположение ящиков, последовательно извлекая шары из каждого из них. Если первым будет красный шар, тогда ясно, что это должен быть ящик с шарами двух типов, т. е. A. Однако если первым и следующими будут белые шары, тогда это может быть любой из ящиков. Чем больше белых шаров мы вытащим, тем больше вероятность того, что это ящик B; мы можем оценить вероятность A или B после извлечения n белых шаров следующим образом,

$P(A)$, вероятность того, что это был ящик А с шарами двух типов, равна $\frac{1}{2}$ (априорная вероятность);

а) если это ящик А, то вероятность извлечь n белых шаров равна $\left(\frac{1}{2}\right)^n$ (условная вероятность).

Следовательно, $P(A)a = \frac{1}{2} \times \left(\frac{1}{2}\right)^n = \left(\frac{1}{2}\right)^{n+1}$.

$P(B)$, вероятность того, что это ящик В со всеми белыми шарами, равна $\frac{1}{2}$ (априорная вероятность);

б) если это ящик только с белыми шарами, то вероятность извлечения n белых шаров равна 1 (так как другое просто невозможно) (условная вероятность).

Следовательно, $P(B)b = \frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{2}$.

Таким образом, финальная вероятность того, что мы вытаскивали шары из «смешанного» ящика (А), может быть записана так:

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{\left(\frac{1}{2}\right)^{n+1}}{\left(\frac{1}{2}\right)^{n+1} + \frac{1}{2}} = \frac{1}{1 + 2^n},$$

а что это ящик В —

$$\frac{P(B)b}{P(B)b + P(A)a} = \frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2} + \left(\frac{1}{2}\right)^{n+1}} = \frac{2^n}{1 + 2^n}.$$

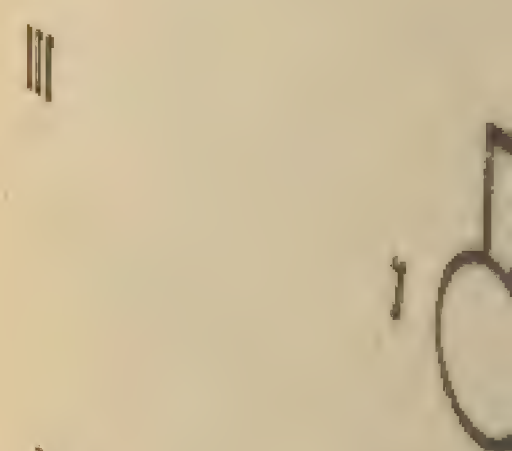
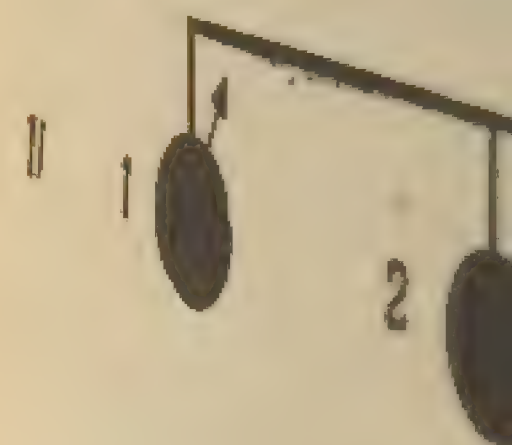
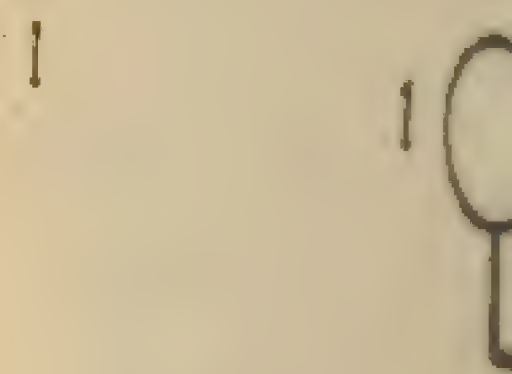
Заметьте, что финальные вероятности должны включать все возможности и в сумме давать единицу, т. е. $\left(\frac{2^n}{1 + 2^n}\right) + \left(\frac{1}{1 + 2^n}\right) = 1$.

Тогда, например, если мы вытащили один белый шар, то вероятность, что он из ящика А с шарами двух типов, будет равна $\frac{1}{1 + 2^1} = \frac{1}{1 + 2} = \frac{1}{3}$, а из ящика В с белыми

шарами $\frac{2^1}{1 + 2^1} = \frac{2}{3}$.
три белых шара, то
ящика А, составляет

$$\frac{2^3}{2^3 + 1} = \frac{8}{9}.$$

Ясно, что даже при
вероятность того, что
ля; а для ящика В он
Если после вытаскива
появится один красный
идентифицирован как



Может показаться, что
ящиком. Однако мы сч
из родословной, приведе
имеется определенное см
гетерозиготным носител
имела априорную вероят
мальному аллелю (т. е. $\frac{1}{2}$
шарами), а априорная
также составляла $\frac{1}{2}$.

шарами $\frac{2^n}{1+2^n} = \frac{2}{1+2} = \frac{2}{3}$; если же подряд попались три белых шара, тогда вероятность, что они были из ящика А, составляет $\frac{1}{1+2^3} = \frac{1}{9}$, а из ящика В — $\frac{2^3}{2^3+1} = \frac{8}{9}$.

Ясно, что даже при больших величинах n финальная вероятность того, что это был ящик А, не достигнет нуля; а для ящика В она никогда не будет равна единице. Если после вытаскивания любого числа белых шаров появится один красный шар, то этот ящик будет сразу идентифицирован как ящик А.

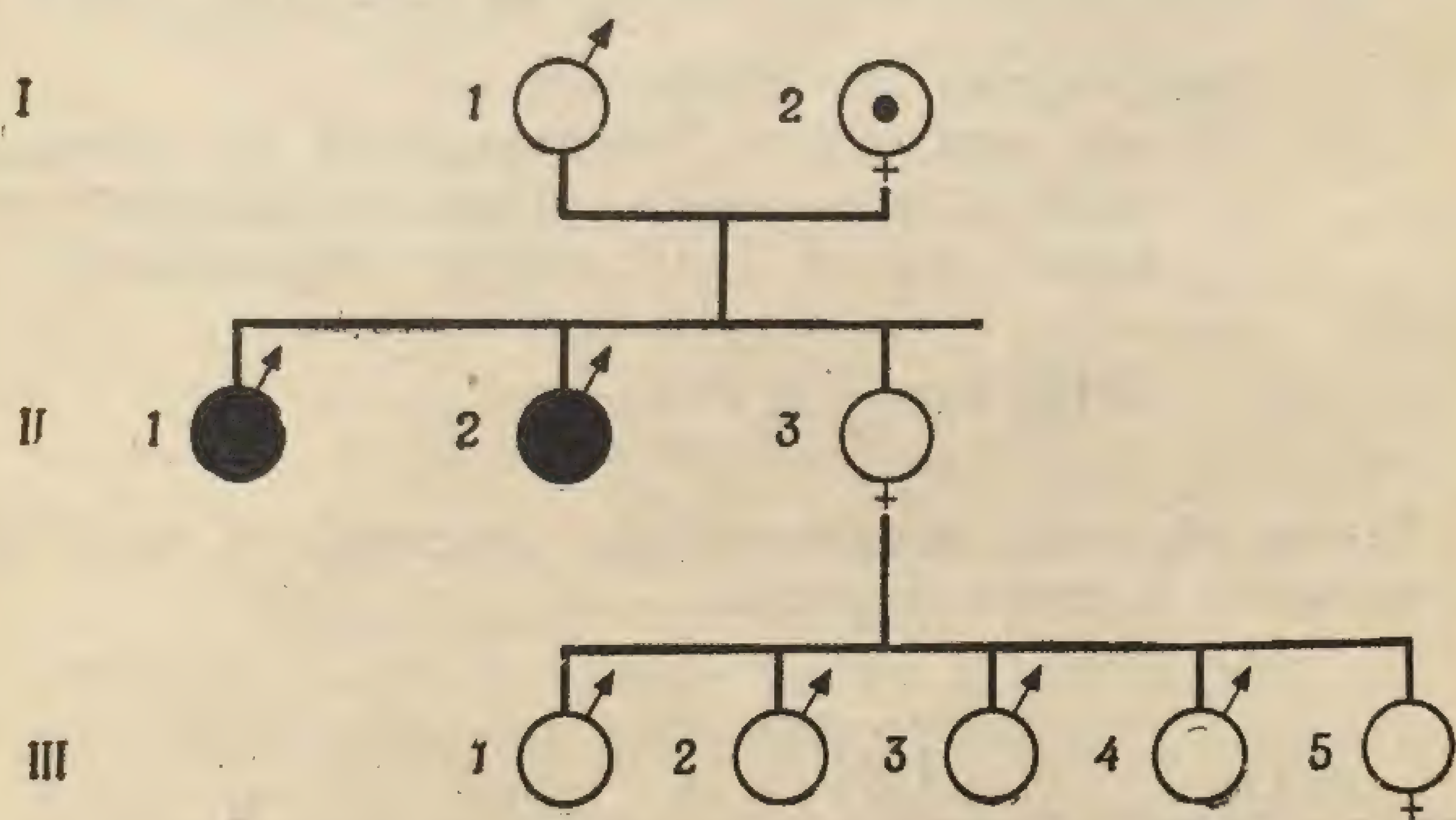


Схема 5.

Может показаться неучтивым сравнивать женщину с ящиком. Однако мы считаем, что между женщиной III₅ из родословной, приведенной на схеме 5, и таким ящиком имеется определенное сходство. Поскольку ее бабушка была гетерозиготным носителем аномального гена, ее мать II₃ имела априорную вероятность быть гомозиготной по нормальному аллелю (т. е. иметь все нормальные гены), равную $\frac{1}{2}$ (сравните с вероятностью для ящика В с белыми шарами), а априорная вероятность быть гетерозиготной также составляла $\frac{1}{2}$ (как для ящика А, имеющего $\frac{1}{2}$

белых и $\frac{1}{2}$ красных шаров). У II_3 было 4 здоровых сына; мы можем записать:

$P(A)$, вероятность того, что II_3 является носителем, равна $\frac{1}{2}$ (априорная вероятность);

а) что она, будучи гетерозиготной, могла иметь n нормальных детей равна $\left(\frac{1}{2}\right)^n$ (условная вероятность).

$$\text{Тогда } P(A)a = \frac{1}{2} \times \left(\frac{1}{2}\right)^n = \left(\frac{1}{2}\right)^{n+1}.$$

$P(B)$, вероятность того, что II_3 не носитель, равна $\frac{1}{2}$ (априорная вероятность);

б) что она, будучи гомозиготной по нормальному аллелю, могла иметь n здоровых сыновей, равна 1 (условная вероятность), и

$$P(B)b = \frac{1}{2} \times 1^n = \frac{1}{2}.$$

Таким образом, апостериорная вероятность того, что II_3 является носителем, равна

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{\left(\frac{1}{2}\right)^{n+1}}{\left(\frac{1}{2}\right)^{n+1} + \frac{1}{2}} = \frac{1}{1 + 2^n} = \frac{1}{1 + 16} = \frac{1}{17}.$$

Следовательно, обратившейся за советом женщине III_5 можно дать такой ответ: «Вероятность того, что Ваша мать была носителем, равна $\frac{1}{17}$, а вероятность того, что Вы сами носитель, составляет $\frac{1}{17} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{34}$ ». Другими словами, была установлена априорная вероятность, основанная на апостериорной вероятности специфического генотипа ее матери, которая была определена с учетом данных о родословной, включая ее детей. Более сложные ситуации приведены в гл. V и приложении 3.

Существует много терно семейное накоп ствует о важной роли логики. Однако характе ний в семьях не соответ а какие бы то ни были ствуют. В таких случаях пы родителей и предска потомстве. Оценка риска теоретическом анализе а на прошлом опыте, д эмпирической. Некоторы взгляд несложными д имеетс много данных семьях и об их частотах. Однако истинное пол более сложным. Клини редко различаются этис вует множество признак щихся данных оказыва риска.

Многие патологическ сятся к моногенным, но часто, так что о них на риад, лучше всего объяс ной в гл. II гипотезы по пороговым эффектом. Од бая осторожность, ибо да ная гипотеза кажется ве всегда удаётся выбрать модели. Поэтому приходи при этом в одну группу ваний с различной этио могут быть вызван

ОЦЕНКА ЭМПИРИЧЕСКОГО РИСКА

Существует много заболеваний, для которых характерно семейное накопление, что убедительно свидетельствует о важной роли генетических факторов в их этиологии. Однако характер распределения этих заболеваний в семьях не соответствует моногенному расщеплению, а какие бы то ни было хромосомные аномалии отсутствуют. В таких случаях невозможно установить генотипы родителей и предсказать расщепление фенотипов в потомстве. Оценка риска в этих случаях основана не на теоретическом анализе с учетом причинных механизмов, а на прошлом опыте, другими словами — она является эмпирической. Некоторые ситуации кажутся на первый взгляд несложными для консультирования, так как имеется много данных о распределении заболевания в семьях и об их частотах у родственников пробанда.

Однако истинное положение вещей часто оказывается более сложным. Клинически сходные заболевания нередко различаются этиологически; кроме того, существует множество признаков, настолько редких, что имеющихся данных оказывается недостаточно для оценки риска.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА

В СЛУЧАЯХ ДОСТАТОЧНО ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ НАЛИЧИИ СЕМЕЙНЫХ ДАННЫХ

Многие патологические состояния, которые не относятся к моногенным, но которые встречаются достаточно часто, так что о них накоплен довольно большой материал, лучше всего объясняются на основании изложенной в гл. II гипотезы полигенного предрасположения с пороговым эффектом. Однако при этом необходима особая осторожность, ибо даже в тех случаях, когда подобная гипотеза кажется весьма правдоподобной, нам не всегда удастся выбрать правильную модель или сделать точные предсказания, основанные на теоретической модели. Поэтому приходится действовать эмпирически; при этом в одну группу могут попасть несколько заболеваний с различной этиологией. Так, отдельные нарушения могут быть вызваны интенсивными вредными воздей-

раженных детей могли бы повлиять советы, которые были даны родителям после появления на свет первого пораженного ребенка.

Поэтому приходится пользоваться ретроспективными данными, причем имеется три возможных способа оценки риска по sibсам: 1) по частоте поражения у всех sibсов в семье, где один из них поражен; 2) по частоте поражения у sibсов, родившихся после первого пораженного, и 3) по частоте поражения у sibсов, родившихся после пробанда. Существует большая литература относительно поправок к расчетам при различных ситуациях. В большинстве своем эта литература представляет теоретический, а не практический интерес; часто нельзя понять, что берется за основу при расчете. Если за основу принимается частота поражения у всех sibсов в семье, то величины риска могут оказаться заниженными, особенно если дело касается аномалий, вероятность которых повышается с порядковым номером беременности. Вместе с тем, хотя факт рождения здорового sibса имеет значение и хотя легко показать, что влияние этого события на величину риска может быть существенным, трудно определить степень этого влияния на величину риска для последующих детей, как это можно сделать в случае моногенных признаков, когда исходят из допущения о постоянной вероятности, основанного на простом расщеплении. Если при расчетах за основу принимается частота поражения у sibсов, родившихся после пробанда, то риск также будет занижен, так как пробанд во многих случаях оказывается последним в семье, а пораженные sibсы, родившиеся ранее, не учитываются. Несмотря на известные возражения, пожалуй, лучше всего принимать за основу частоту поражения у sibсов, родившихся после первого пораженного. При этом, по-видимому, величина риска несколько завышается, но это, как правило, лучше, чем недооценка риска.

Аналогичные вопросы возникают при оценке риска для потомства пораженного индивидуума. Прежде всего необходимы сведения о потомстве ряда пораженных, которые были выявлены до получения данных о состоянии их детей. Ясно, что если факт наличия пораженного ребенка повлиял на идентификацию данного пораженного

родителя, то величина риска для потомства окажется завышенной. Необходимо составить тщательно продуманный план и проделать большую работу, чтобы собрать целый ряд данных, которые удовлетворяли бы требованию выявления пораженных до получения сведений о состоянии их детей. Соответствующих работ в литературе очень мало.

При недостатке сведений, собранных таким образом, есть основания (в тех случаях, когда частота поражения у sibсов пробанда такая же, как и у родителей) допустить, что гипотеза аддитивно действующих генов без доминирования лучше других согласуется с этими данными; по-видимому, можно предсказать, что значения вероятностей для детей пораженного индивидуума будут такими же, как и для sibсов, родившихся в семье после первого пораженного. На практике оно часто так и бывает.

ОЦЕНКА РИСКА В СЛУЧАЯХ РЕДКИХ ПОРАЖЕНИЙ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ КОТОРЫХ НЕИЗВЕСТЕН

При редких поражениях данные, необходимые для расчета эмпирического риска, как правило, отсутствуют. Хотя каждое из таких поражений встречается редко, вместе они составляют большой процент случаев, рассматриваемых в медико-генетических консультациях. С подобными примерами читатель встретится в последующих главах этой книги. К счастью, в большинстве таких случаев риск для родственников, по-видимому, невелик. Однако не всегда можно быть абсолютно уверенными в том, что перед нами спорадический случай редкого заболевания, а не обычная комбинация аномалий и нарушений, определяемых рецессивным геном; последнее же связано с высоким риском для следующих sibсов. В некоторых случаях такие опасения весьма обоснованны. Например, какое-то возникшее в детстве неврологическое заболевание, которое не укладывается в картину ни одного из известных синдромов и не связано, судя по данным обследования, с какими бы то ни было экзогенными факторами, вполне может считаться поражением, вызванным рецессивным геном, хотя бы потому,

что из прошлого опыта известны многие заболевания подобного типа, впоследствии оказавшиеся именно такими. В этих случаях, если родители состоят в кровном родстве или даже если такого родства нет, но в семье родились два пораженных сибса, целесообразно при оценке риска исходить из предположения о рецессивном типе наследования.

Наоборот, аномалия развития отдельных органов или тканей очень редко определяются одним геном. Так, удвоения органов, односторонняя их аплазия, эктопии и т. п., по-видимому, никогда не бывают моногенными или связанными с хромосомными аномалиями. Хотя в литературе часто встречаются сообщения о таких нарушениях у близнецов или сибсов, пока невозможно точно установить величины риска для сибсов. По всей вероятности, эти величины очень малы, но для практических целей в этих случаях можно предложить одинаковый

риск — $\frac{1}{50}$. Это будет соответствовать по Эдвардсу (1960)

величине p , равной $\frac{1}{2500} \left(\sqrt{p} = \frac{1}{50} \right)$ (см. гл. II).

Существует много заболеваний, возникающих преимущественно в виде спорадических случаев, для которых однако, характерна следующая ситуация. При анализе группы семей, отобранных по соответствующему пробанду, частота заболеваний в этой группе оказывается в 5—10 раз выше, чем в общей популяции. При более тщательном анализе выясняется, что значительная доля всех «семейных» случаев падает на сравнительно небольшое число семей и что существует ряд описанных в литературе уникальных семей, в которых характер распределения заболевания согласуется с концепцией моногенного наследования. Такой характер распределения в популяции и семьях типичен, например, для рака некоторых органов.

Если при такой ситуации речь идет о случае, возникшем в семье, в которой данное заболевание распределяется по доминантному типу, величину риска как раз и следует определять, исходя из этой гипотезы, учитывая пенетрантность, если она установлена. Главную трудность представляют спорадические случаи. Величину риска для

последующих сибсов лучше всего определять, беря за основу ранее установленные частоты у сибсов, родившихся после первого пораженного. Однако очень часто бывает так, что мы не располагаем достаточными данными для подобных расчетов.

ЛИТЕРАТУРА

- Kendall M. G., Stuart A. (1958). The Advanced Theory of Statistics, Vol. 1, Distribution Theory, Charles Griffin and Co. Ltd., London.

ГЛАВА IV

ПРИЗНАКИ, КОНТРОЛИРУЕМЫЕ АУТОСОМНЫМИ ДОМИНАНТНЫМИ ГЕНАМИ

ТИПЫ БРАКОВ

Как уже отмечалось в гл. II, термин *доминантность* используется в медицинской генетике для обозначения тех случаев, когда проявление гена в гетерозиготе является причиной обращения в консультацию. Мы редко встречаем индивидуумов, гомозиготных по таким генам, и не называем «доминантными» те признаки, которые обычно обнаруживаются только у гомозигот (рецессивные признаки), даже если их иногда и удастся обнаружить в гетерозиготном состоянии.

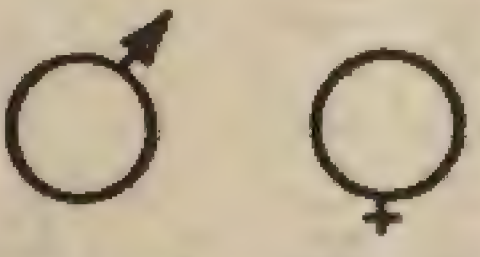

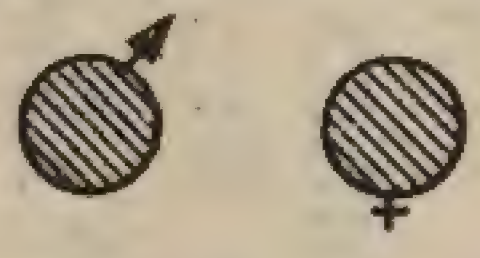
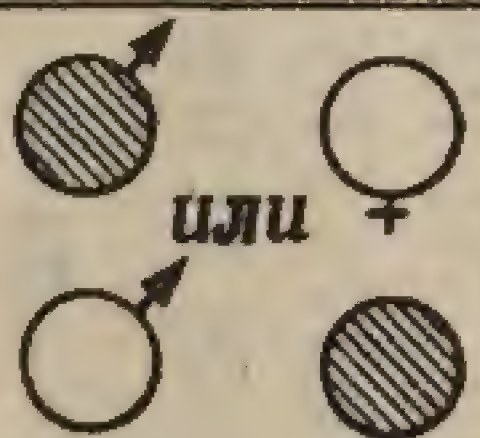
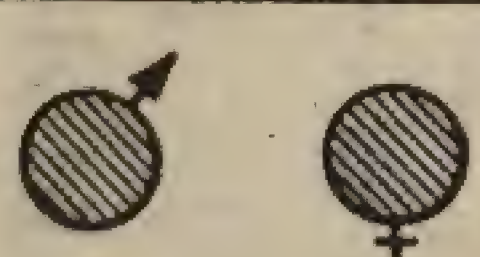
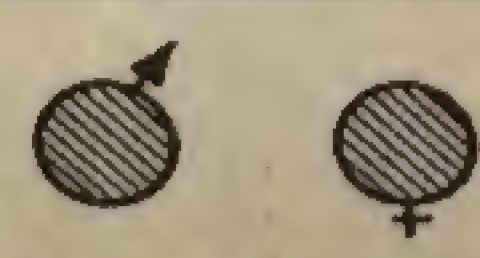
Если частоту доминантного мутантного аллеля A в популяции обозначить через p , а частоту нормального аллеля a (рецессивного по отношению к A) через q , ($p + q = 1$), то при условии равновесия относительные частоты соответствующих фенотипов и генотипов в популяции при рождении будут:

$$AA : Aa : aa = p^2 : 2pq : q^2; \quad (p^2 + 2pq + q^2 = 1).$$

Все вредные доминантные гены встречаются очень редко и частота их p , вероятно, никогда не превышает $\frac{1}{1000}$. Отсюда величины q^2 и q близки к 1.

Большинство браков с участием партнера, имеющего вредный доминантный ген, будет относиться к типу $Aa \times aa$ (табл. 1, тип 2). Поскольку браки между двумя пораженными индивидуумами в подобных случаях очень редки, то браками типа 3—6 на практике можно пренебречь. Если данный вредный признак не представляет собой серьезную патологию, то браки типа 2 будут наблюдаться с частотами, близкими к $2(2pq \times q^2) = 4pq^3$, а так как значение q^3 близко к единице, их величина будет составлять около $4p$. Если речь идет о тяжелом поражении, то частота браков типа $Aa \times aa$ будет резко снижена.

Таблица 1

Типы брака			Соотношение в потомстве		
♂	♀		aa (Непораженные гомозиготы)	Aa (Пораженные гетерозиготы)	AA (Пораженные гомозиготы)
1 aa (Непораженный)	aa (Непораженный)		1	0	0
2 Aa (Пораженный)	aa (Непораженный)		$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
3 Aa (Пораженный)	Aa (Пораженный)		$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
4 AA (Пораженный)	aa (Непораженный)		0	1	0
5 AA (Пораженный)	Aa (Пораженный)		0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
6 AA (Пораженный)	AA (Пораженный)		0	0	1

Здесь умес-
тых в гл. II, к
чать первого
половых клеток
один из родит
реципиенты не
мутантными г
рые получили
расщепления,
ными гетерози

АУТ
С Г

Если домини-
ность, он всегд
дый поражен
иметь пораже
словной не с
пораженных
скольку непо
может быть
нетрантносты
ным партнеро
не считаться
новой мутаци
В данной
поражений, г
вить тип бра
ной пенетран
так как можн
ны (поскольк
по такому пр
раженные —
ного гена.

В медико-
щается пора
(или состояш
по поводу ри
чина риска д

Здесь уместно еще раз сказать о терминах, упомянутых в гл. II, которые предложены для того, чтобы отличать первого реципиента новой мутации, возникшей в половых клетках одного из родителей, от индивидуума, один из родителей которого был гетерозиготен. Первые реципиенты новой мутации называются *мутантами*, или *мутантными гетерозиготами*. Те же индивидуумы, которые получили мутантный ген от родителя в результате расщепления, называются *сегрегантами*, или *сегрегантными гетерозиготами*.

АУТОСОМНЫЕ ДОМИНАНТНЫЕ ГЕНЫ С ПОСТОЯННОЙ ПЕНЕТРАНТНОСТЬЮ

Если доминантный ген имеет постоянную пенетрантность, он всегда проявляется в гетерозиготе, так что каждый пораженный (если только он не мутант) будет иметь пораженного родителя и, следовательно, в родословной не будет пропуска поколений. Распределение пораженных в родословной будет «вертикальным», и поскольку непораженный индивидуум по определению не может быть гетерозиготным по гену с постоянной пенетрантностью, то, если он не вступил в брак с пораженным партнером, риск для его потомства равен нулю (если не считаться с маловероятной возможностью появления новой мутации).

В данной ситуации, как и во всех случаях моногенных поражений, главная задача консультирования — установить тип брака. В случае доминантных генов с постоянной пенетрантностью эта задача решается очень просто, так как можно считать, что все пораженные гетерозиготны (поскольку браки, ведущие к появлению гомозигот по такому признаку, исключительно редки), а все непораженные — гомозиготны по нормальному аллелю данного гена.

В медико-генетическую консультацию обычно обращается пораженный индивидуум, вступающий в брак (или состоящий в браке) со здоровым (тип, 2 табл. 1), по поводу риска для его потомства. В этом случае величина риска для будущего ребенка составляет $\frac{1}{2}$ незави-

симо от пола и независимо от того, были ли в данном браке дети и от того, здоровы они или поражены. Родственники консультирующегося, т. е. сибсы или дети, если они здоровы, не передают данный признак. Если приходится иметь дело с очень редкими случаями брака типа 3, величину риска можно взять из табл. 1. Если можно предположить, что брак относится к типу 4 (когда оба родителя пробанда поражены), случай подлежит особо тщательному анализу, чтобы решить вопрос, является ли пораженный пробанд гомозиготным или гетерозиготным.

СПОРАДИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В любом спорадическом случае, если диагноз точно установлен и если исключена возможность того, что речь идет о внебрачном ребенке, пораженного можно считать мутантом. Брак между родителями такого пробанда принадлежит к типу $aa \times aa$. Вероятность того, что ребенок этого пораженного пробанда окажется реципиентом второй новой мутации, составляет 2μ (где μ — частота мутации), но так как величина 2μ никогда не бывает больше чем $\frac{1}{5000}$, а обычно и много меньше, то такую возможность следует отбросить. Мутанты, конечно, являются гетерозиготами и вероятность того, что их потомство будет поражено, равна $\frac{1}{2}$.

Как указывалось в гл. II, равновесие между мутационным процессом и отбором по аутосомным доминантным генам выражается формулой

$$\mu = \frac{1}{2} s (2pq) = spq,$$

где μ — частота мутации, $2pq$ — частота гетерозигот в популяции, а s — уменьшение общей эффективной плодовитости пораженных индивидуумов по отношению к средней плодовитости популяции. Практически величина s характеризует плодовитость брака типа $Aa \times aa$ (тип 2), если это никак не оговаривается ($2pq$ — это частота признака, соответствующая величине x в уравнениях, приведенных в гл. II).

Частота появления признака составляет 2μ (при вероятности μ появления мутации). Частота всех пораженных (гетерозигот) составляет 2μ (при вероятности μ появления мутации). Частота пораженных индивидуумов, которые составляют на поколение

$$\frac{2\mu}{2pq} = \frac{\mu}{pq}$$

Таким образом, если p (с = 1), то все пораженные тами; а при отсутствии отбора (с = 0) все пораженные тами.

Появление двух или более пораженных в первом поколении контролируется доминантным геном с постоянной пенетрантностью.

Наиболее известным примером является эктродактилия, которая является признаком, определяемым доминантным геном с постоянной пенетрантностью. Однако следует всегда с осторожностью относиться к тому, что родители пораженных были здоровы, даже если в первичных половых клетках не обнаружены мутации. Поэтому, не проявившись в первом поколении, эктродактилия может возникнуть во втором поколении. Об эктродактилии пораженных индивидуумов в 1 из 20 семей после рождения пораженных индивидуумов.

Частота появления нового мутанта в популяции составляет 2μ (при вероятности μ от каждого из родителей). Частота всех пораженных индивидуумов (почти все они гетерозиготны) составляет $2pq$, так что доля пораженных индивидуумов, которые являются мутантами, составляет на поколение

$$\frac{2\mu}{2pq} = \frac{\mu}{pq} = \frac{spq}{pq} = s.$$

Таким образом, если признак является летальным ($s = 1$), то все пораженные индивидуумы будут мутантами; а при отсутствии отбора против этого признака ($s = 0$) все пораженные индивидуумы будут сегрегантами.

ПОЯВЛЕНИЕ ДВУХ ИЛИ БОЛЕЕ ПОРАЖЕННЫХ
В ПЕРВОМ ПОКОЛЕНИИ В СЛУЧАЕ ПРИЗНАКОВ,
КОНТРОЛИРУЕМЫХ ДОМИНАНТНЫМИ ГЕНАМИ
С ПОСТОЯННОЙ ПЕНЕТРАНТНОСТЬЮ

Наиболее известным примером появления двух пораженных индивидуумов в первом поколении родословной является эктродактилия, которая затем наследуется по типу признака, определяемого доминантным геном с постоянной пенетрантностью. Описано много таких семей. Однако следует всегда с осторожностью относиться к семейному анамнезу, особенно в том случае, когда данные о том, что родители первых двух (или большего числа) пораженных были здоровы, документально не подтверждены. Такие случаи можно объяснить мутацией, возникшей в первичных половых клетках еще до формирования гонад, вследствие чего гонады оказались мозаичными, т. е. содержащими нормальные и мутантные клетки. Не исключена также возможность «задержанной» мутации, т. е. мутации, не проявившейся у первых реципиентов.

Поэтому, когда за консультацией обращается семья с указанием на спорадический случай эктродактилии или других заболеваний такого рода, риск всегда больше, чем вероятность возникновения второй независимой мутации. Об эктродактилии известно, что приблизительно в 1 из 20 семей после обнаружения спорадического случая бывает поражен следующий sibс.

АУТОСОМНЫЕ ДОМИНАНТНЫЕ ГЕНЫ С НЕПОСТОЯННОЙ ПЕНЕТРАНТНОСТЬЮ

Выражение доминантных генов отличается большей изменчивостью по сравнению с выражением рецессивных генов в гомозиготе. Даже в случае постоянной пенетрантности степень аномалии, определяемой доминантным геном, может сильно варьировать у различных индивидуумов, а при плеiotропном действии гена могут обнаруживаться лишь некоторые из известных его проявлений. Несомненно, бывают случаи, когда у индивидуума, который по всем данным может считаться гетерозиготным по какому-то аутосомному доминантному гену, вообще нет никаких симптомов патологии. Однако признаки, определяемые доминантными генами с непостоянной пенетрантностью, встречаются много реже, чем это принято думать. Некоторые проявления обычно обнаруживаются при более тщательном обследовании. Однако, даже если единственные данные, которыми мы располагаем, — это всего лишь устные утверждения родственников, что тот-то или тот-то из членов семьи не был поражен, данные эти надо учитывать. Следует отметить, что в опубликованных родословных семей, где наблюдается расщепление признаков этого типа, они в основном встречаются в более ранних поколениях, т. е. наблюдается «скачок» через поколение.

В большинстве подобных случаев не накопилось достаточно объективных данных, которые свидетельствовали бы о влиянии факторов среды на пенетрантность гена в гетерозиготном состоянии. Вполне возможно, что в некоторых случаях изменения пенетрантности и проявления гена определяются многими генами, которые вносят свой вклад в генотип гетерозиготы; в других же случаях это может быть обусловлено лишь модификаторами в одном или двух генных локусах. В эксперименте на животных эти различные модифицирующие механизмы иногда можно идентифицировать раздельно посредством скрещивания и генетического анализа, у человека же эти факторы редко удается идентифицировать (если вообще удается).

При рассмотрении признаков с непостоянной пенетрантностью трудно бывает количественно оценить такой

параметр, как s . Для
можно определить s
Эту величину можно
зат, что $s = s'/K$, где
сти пораженных индив
Чаше всего приходится
1) каков риск для пото
состоящего в браке с
2) каков риск для пот
ума, имеющего пораже
является ли он гомози
или гетерозиготным по
рождение больного реб
дический случай, то ка
того, что он мутант или
для следующих sibсов
иначе; принадлежал ли
быть, пораженный ребен
телей был гетерозиготи
4) каков риск для пото
других близких родств
дяди) при наличии в се
являются ли непоражен
ными носителями, хотя
Во всех этих ситуац
этап — это тщательное о
чтобы убедиться в отсутс
самых ничтожных) указ
лей (или будущих родите
ся найти такое указание
установленным. Для тако
боваться рентгенологичес
ские и другие анализ
следующих главах.
При оценке риска для
ков, определяемых домин
пенетрантностью, необходи
рантности. Для пенетран
не во всех семьях оди
случаях это объясня
ким действием,

параметр, как s . Для пораженных гетерозигот, вероятно, можно определить лишь среднее снижение плодовитости. Эту величину можно обозначить через s' и легко показать, что $s = s'K$, где s' — среднее снижение плодовитости пораженных индивидуумов, а K — пенетрантность.

Чаще всего приходится решать следующие вопросы: 1) каков риск для потомства пораженного индивидуума, состоящего в браке со здоровым (т. е. брак типа 2); 2) каков риск для потомства непораженного индивидуума, имеющего пораженных родителей или сибсов (т. е. является ли он гомозиготным по нормальному аллелю или гетерозиготным по непенетрантному гену); 3) если рождение больного ребенка представляет собой спорадический случай, то каковы относительные вероятности того, что он мутант или что он сегрегант и каков риск для следующих сибсов (этот вопрос можно выразить иначе; принадлежал ли данный брак к типу 1 и, стало быть, пораженный ребенок мутант или же один из родителей был гетерозиготным по непенетрантному гену); 4) каков риск для потомства непораженных сибсов или других близких родственников (таких, как тетки или дяди) при наличии в семье спорадического случая, т. е. являются ли непораженные родственники гетерозиготными носителями, хотя сами они не поражены.

Во всех этих ситуациях первый и наиболее важный этап — это тщательное обследование индивидуума с тем, чтобы убедиться в отсутствии каких бы то ни было (пусть самых ничтожных) указаний на то, что один из родителей (или будущих родителей) гетерозиготен. Если удастся найти такое указание, то тип брака можно считать установленным. Для такого обследования могут потребоваться рентгенологические обследования, биохимические и другие анализы, о которых будет сказано в последующих главах.

При оценке риска для родственников в случае признаков, определяемых доминантными генами с непостоянной пенетрантностью, необходимо определить степень пенетрантности. Для пенетрантности характерно, что она не во всех семьях одинакова (по-видимому, во многих случаях это объясняется наличием ряда аллелей с близким действием, а в других случаях — действием генов-

модификаторов). В идеале желательно было бы оценивать пенетрантность отдельно для каждой семьи. Однако при одном спорадическом случае или при небольшом их числе это невозможно; возможность такой оценки появляется лишь в больших семьях. Когда это не удается, то можно воспользоваться показателем средней пенетрантности, выведенным по литературным данным о семьях или же по личным наблюдениям. Методы оценки пенетрантности обсуждаются в приложении 2.

Прежде чем подойти непосредственно к ответу на вопрос об оценке риска, необходимо подчеркнуть, что доля гетерозигот, у которых не было бы никаких симптомов наличия данного признака, обычно довольно мала, самое большое $\frac{1}{4}$ (т. е. пенетрантность равна $\frac{3}{4}$), а чаще значительно ниже. Практическая (а скорее — логическая) причина этого заключается в том, что мы обычно связываем признак с действием одного доминантного гена лишь в том случае, когда характер наследования в семьях убедительно свидетельствует в пользу такой гипотезы. Если же имеется много пропусков в поколениях или если частота пораженных sibсов в потомстве от брака $Aa \times aa$ значительно ниже той, которая соответствовала бы менделевскому расщеплению, то к гипотезе неполной пенетрантности прибегают лишь в редких случаях. Более вероятными считаются объяснения, основанные на гипотезе полигенности, и оценка риска производится эмпирически (см. гл. II и III). Практически величина K выше $\frac{7}{10}$ существенно не влияет на обычную величину риска;

например, для потомства гетерозиготного индивидуума априорный риск при полной пенетрантности будет равен $\frac{1}{2}$, а при пенетрантности $\frac{7}{10}$ этот риск составляет $\frac{7}{20}$.

Следовательно, в таких ситуациях ради простоты можно пренебречь пенетрантностью, даже если это приведет к завышению оценки. Родителям можно обычно указать на возможность слабого проявления признака у потомства, так как проявление этих генов весьма изменчиво. Если же тот, кто обращается за советом, отделен от гетерозиготного носителя несколькими поколениями,

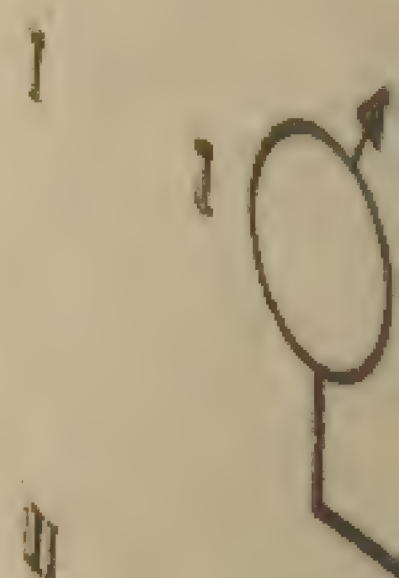
АУТОСОМНЫЕ

то величины K переменны. Ниже мы приводим пораженных гетерозигот и непораженных гетерозигот. Как будет видно из

оценки риска при аутосомном наследовании с учетом пенетрантности. Когда консультация более сложными, чем вопрос требует тщательной. Сама логика ситуации не следует в этом случае датировать. Но оценить пенетрантность такого типа, какие рассмотрены, не представит серьезной. Некоторые из этих ситуаций

ВЕРОЯТНОСТЬ
РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ
В БРАКЕ МЕЖДУ ПОРАЖЕННЫМИ
И НЕПОРАЖЕННЫМИ
(ОПРЕДЕЛЕНИЕ Д

I_1 и I_2 хотят выяснить (рис. 6).



Пораженного (I_2) можно считать гомозиготным по нормальному соотношению трех

то величины K перемножаются и ими уже нельзя пренебречь. Ниже мы приводим подобные примеры. Частота пораженных гетерозигот будет не $2pq$, а $2pqK$, а частота непораженных гетерозигот — $2pq(1 - K)$.

Как будет видно из приводимых ниже примеров, оценка риска при аутосомных доминантных признаках с учетом пенетрантности представляет значительные трудности. Когда консультант сталкивается с ситуациями более сложными, чем рассмотренные в приложении 1, вопрос требует тщательного рассмотрения (если только сама логика ситуации не подсказывает совет, который следует в этом случае дать). Если есть возможность точно оценить пенетрантность (K), то анализ ситуаций того типа, какие рассмотрены в приводимых ниже примерах, не представит серьезных трудностей.

Некоторые из этих ситуаций мы сейчас рассмотрим.

ВЕРОЯТНОСТИ ПОЯВЛЕНИЯ
РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ПОТОМСТВА
В БРАКЕ МЕЖДУ ПОРАЖЕННЫМ ИНДИВИДУУМОМ
И НЕРОДСТВЕННЫМ НЕПОРАЖЕННЫМ ПАРТНЕРОМ
(ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДО РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ)

I_1 и I_2 хотят выяснить риск для первого ребенка (схема 6).

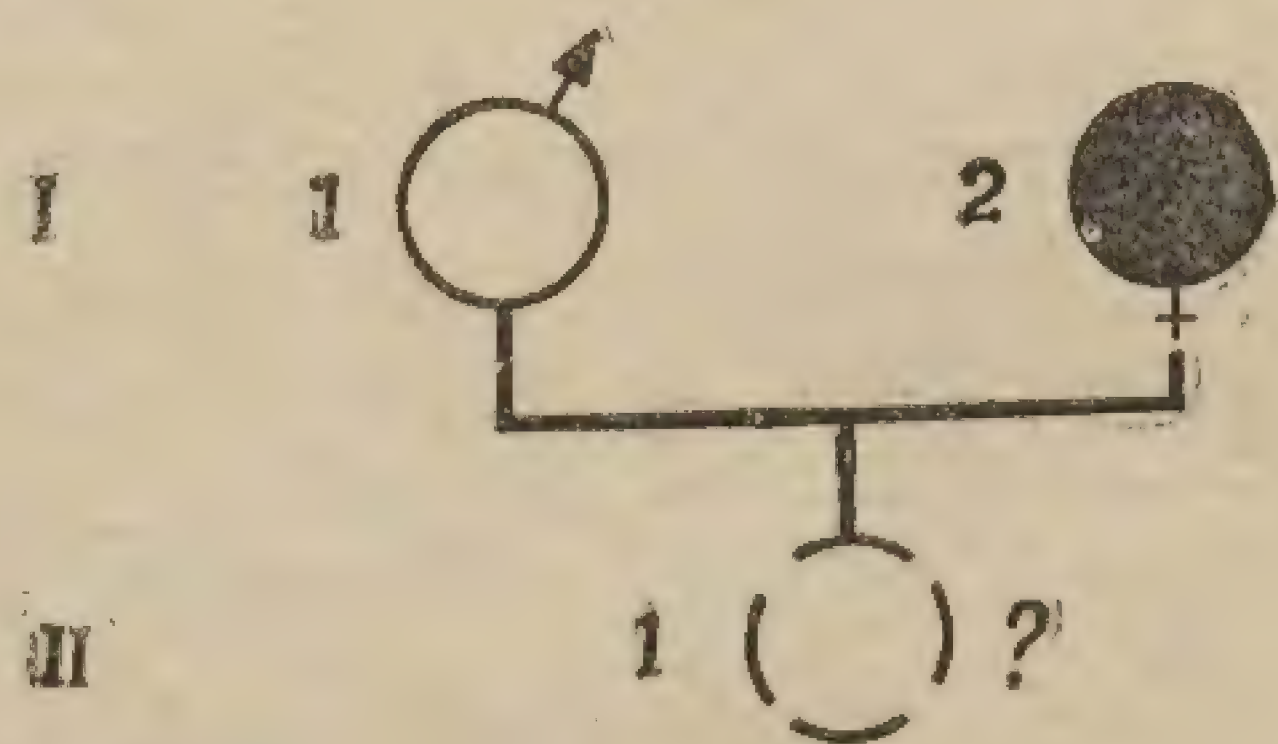


Схема 6.

Пораженного (I_2) можно считать гетерозиготным, а I_1 — гомозиготным по нормальному аллелю. Ожидаемые соотношения трех типов потомков будут таковы:

Непораженные гомозиготы по нормальному аллелю	$\frac{1}{2}$
Пораженные гетерозиготы	$\frac{1}{2}K$
Непораженные гетерозиготы	$\frac{1}{2}(1-K)$
$\frac{1}{2} + \frac{1}{2}K + \frac{1}{2}(1-K) = 1$	

Если в консультацию обращается родитель, гетерозиготность которого установлена (либо по наличию поражения, либо по родословной), мы можем использовать эти ожидаемые соотношения как вероятности для будущих детей. Вероятность, что первый или любой по счету ребенок будет поражен, независимо от числа и состояния ранее родившихся детей составит $\frac{1}{2}K$, а вероятность появления здоровых детей будет $\frac{1}{2}(1-K) + \frac{1}{2} = 1 - \frac{1}{2}K$. Из числа непораженных детей доля предполагаемых гетерозиготных носителей будет

$$\frac{\frac{1}{2}(1-K)}{\frac{1}{2}(1-K) + \frac{1}{2}} = \frac{(1-K)}{(2-K)},$$

а доля детей, которые не будут носителями, составит

$$\frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}(1-K) + \frac{1}{2}} = \frac{1}{(2-K)}.$$

Отсюда вероятности для ребенка: быть пораженным $= \frac{1}{2}K$, быть непораженным $= 1 - \frac{1}{2}K$, а будучи непораженным, оказаться гетерозиготным носителем $= \left(\frac{1-K}{2-K}\right)$.

Большое значение
 $\left(\frac{1}{2-K}\right)$. Их можно
 ности для непоражен
 видуума (или непора
 быть соответственно
 мозиготным по норм
 Ситуации, связанн
 у пораженного индив
 ственников, рождае
 очень просты. Такой
 гетерозигота на осно
 бенка, и риск для его
 зано выше. Если же
 есть несколько непора
 раженного, то общую
 является гетерозиготи
 повлечет за собой до
 туации рассматриваю
 Описанный выше
 можно иллюстрировать
 у индивидуума наблю
 стве была произведена
 ния в том, что заболе
 наследству, так как у
 мать. Если такой инди
 вероятность поражения
 Произведенная оце
 доминантного гена, оп
 стомы, варьирует от 60
 величину K , равную 70
 Вероятность того, что
 составляет $\frac{1}{2}K = \frac{7}{20}$, а
 поражен, $\left(1 - \frac{1}{2}K\right) =$
 будет непораженным
 вероятность того

Большое значение имеют выражения $\left(\frac{1-K}{2-K}\right)$ и $\left(\frac{1}{2-K}\right)$. Их можно использовать как априорные вероятности для непораженного потомства пораженного индивидуума (или непораженного, но точно гетерозиготного) быть соответственно гетерозиготным носителем или гомозиготным по нормальному аллелю.

Ситуации, связанные с оценкой риска после того, как у пораженного индивидуума, имеющего пораженных родственников, рождается *пораженный* ребенок, опять-таки очень просты. Такой индивидуум идентифицируется как гетерозигота на основании рождения пораженного ребенка, и риск для его потомства точно такой же, как указано выше. Если же у подозреваемого индивидуума уже есть несколько непораженных детей и нет ни одного пораженного, то общую вероятность того, что он (или она) является гетерозиготным, должна быть изменена. Это повлечет за собой довольно сложные расчеты; такие ситуации рассматриваются в приложении 1.

Описанный выше тип простого консультирования можно иллюстрировать таким примером. Допустим, что у индивидуума наблюдалась ретинобластома и ему в детстве была произведена энуклеация. Нет никакого сомнения в том, что заболевание в этой семье передается по наследству, так как у данного пациента была поражена мать. Если такой индивидуум вступит в брак, то какова вероятность поражения первого ребенка?

Произведенная оценка пенетрантности аутосомного доминантного гена, определяющего развитие ретинобластомы, варьирует от 60% до 90%. Можно использовать величину K , равную 70%, или $\frac{7}{10}$.

Вероятность того, что ребенок окажется пораженным, составляет $\frac{1}{2} K = \frac{7}{20}$, а вероятность того, что он не будет поражен, $\left(1 - \frac{1}{2} K\right) = \frac{13}{20}$; вероятность того, что ребенок будет непораженным носителем, равна $\frac{1}{2} (1 - K) = \frac{3}{20}$; вероятность того, что ребенок, будучи непораженным,

окажется носителем, составляет $\left(\frac{1-K}{2-K}\right) = \frac{3}{13}$. (Примечание: в гл. XXI пенетрантность ретинобластомы принята равной $\frac{8}{10}$.)

ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ КОНСУЛЬТИРОВАНИИ СПОРАДИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Предположим такую простую ситуацию: случай спорадической аномалии отмечен у первого ребенка. Все последующие вопросы консультирования в таком случае зависят от отношения вероятностей для данного ребенка быть мутантом или сегрегантом (схема 7).

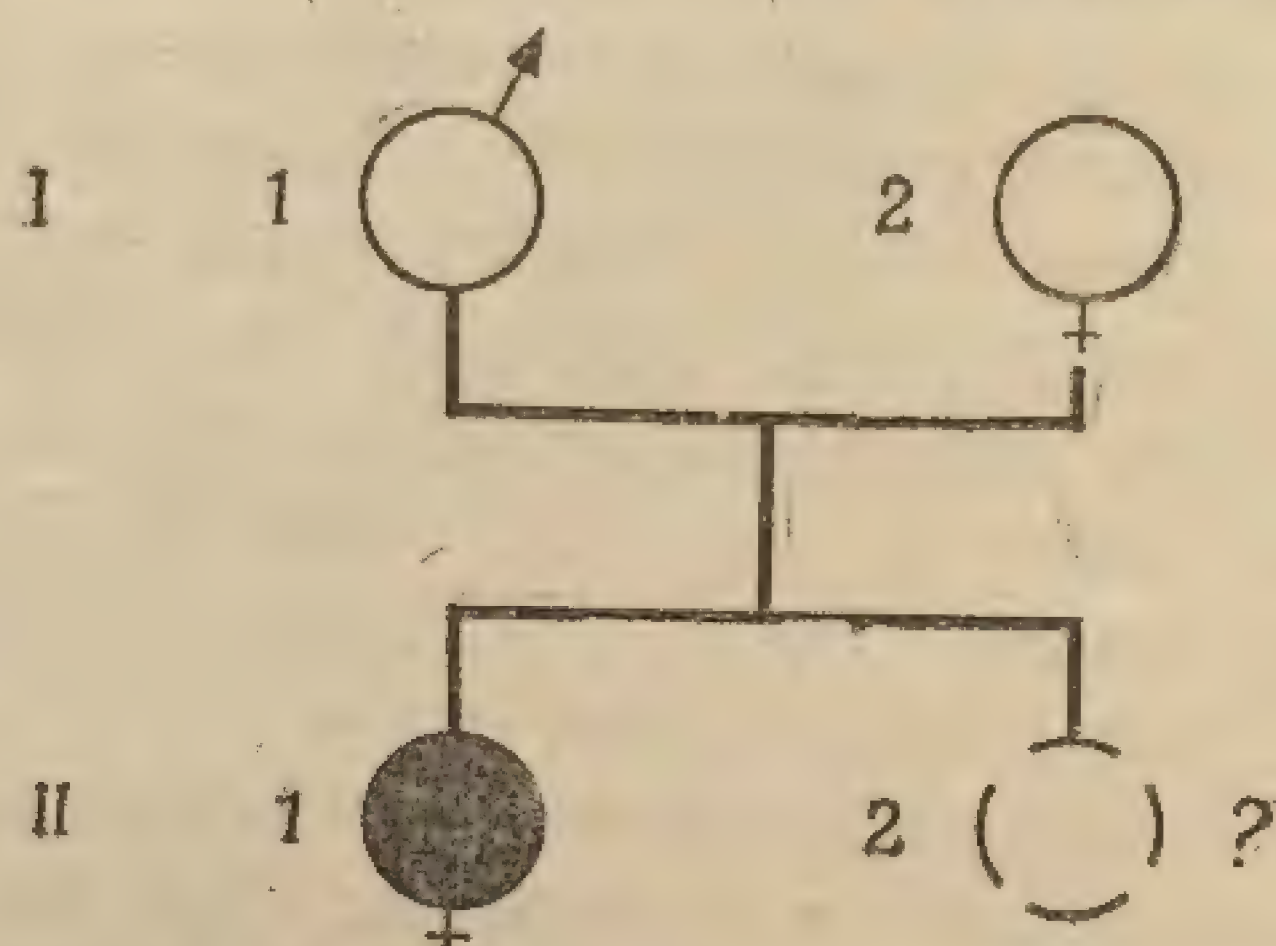


Схема 7.

I_1 и I_2 хотят выяснить величину риска для следующего ребенка.

Для этого необходимо определить вероятности того, 1) что один из родителей является непораженной гетерозиготой или 2) что ни один из них не имеет мутантного гена, т. е. что оба они гомозиготны по нормальному аллелю.

Наилучшая оценка вероятности того, что каждый из родителей гетерозиготен, но не поражен, равна удвоенной частоте непораженных гетерозигот в популяции, т. е. $2 \times 2pq(1-K) = 4pq(1-K)$. В этой оценке содержатся три допущения: первое, что частота браков между индивидами, которые являются непораженными гетерозиготами, почти такая же, как и частота таких индивидов при рождении; второе, что факт отсутствия у

родителей пораженных пре-
ковым линиям существующим
го, что один из них является
браки между двумя непораж-
индивидуумами $Aa \times Aa$ буду-
 $((2pq)(1-K))$, которая
браков $Aa \times Aa$, и поэтому е-
Используя символику, пр-

Используя символику, пр-
жем определить вероятность
 $P(A)$, вероятность того,
гетерозиготы, равн-
вероятность);
а) что если они ге-

того, что II, по-

ная вероятность

Отсюда $P(A)a = \frac{1}{2} K(4pq)$

$P(B)$, вероятность того,
равна $1 - (4pq(1-K))$
роятность);

b_1) что если I_1 или
ность того, что

b_2) что, будучи му-
пораженным, ра-

Отсюда $b = (b_1 \times b_2)$

роятность).

Отсюда $P(B)b = 2$

Итак, апостериорная вероя-

гетерозиготы (т. е. что II, я-

роизиготой), равна

$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{2pqK(1-K)}{2pqK(1-K) + 2pqK(1-K)}$

Рассмотрим ситуацию с рети-

нем K равным $\frac{7}{10}$. Поскольку

сительная плодовитость инди-

мой составляет более 10%

эпидемии, можно принять

родителей пораженных предков или родственников по боковым линиям существенно не влияет на вероятность того, что один из них является гетерозиготным; и третье, браки между двумя непораженными гетерозиготными индивидами $Aa \times Aa$ будут происходить с частотой $((2pq)(1-K))^2$, которая значительно ниже частоты браков $Aa \times aa$, и поэтому ею можно пренебречь.

Используя символику, приведенную в гл. III, мы можем определить вероятность гетерозиготности I_1 или I_2 :

$P(A)$, вероятность того, что I_1 или I_2 непораженные гетерозиготы, равна $4pq(1-K)$ (априорная вероятность);

a) что если они гетерозиготны, то вероятность того, что II_1 поражен, равна $\frac{1}{2} K$ (условная вероятность).

Отсюда $P(A)a = \frac{1}{2} K(4pq)(1-K) = 2pqK(1-K)$.

$P(B)$, вероятность того, что I_1 или I_2 гомозиготны, равна $1 - (4pq(1-K)) \approx 1$ (априорная вероятность);

b_1) что если I_1 или I_2 гомозиготны, то вероятность того, что II_2 получит новую мутацию, равна $2\mu = 2spq$;

b_2) что, будучи мутантом, ребенок окажется пораженным, равна K .

Отсюда $b = (b_1 \times b_2) = 2spqK$ (условная вероятность).

Отсюда $P(B)b = 2spqK$.

Итак, апостериорная вероятность того, что I_1 или I_2 гетерозиготны (т. е. что II_1 является сегрегантной гетерозиготой), равна

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{2pqK(1-K)}{2pqK(1-K) + 2spqK} = \frac{1-K}{(1-K) + s}.$$

Рассмотрим ситуацию с ретинобластомой. Опять примем K равным $\frac{7}{10}$. Поскольку маловероятно, что относительная плодовитость индивидов с ретинобластомой составляет более 10% средней плодовитости популяции, можно принять s (относительное снижение пло-

довитости пораженных гетерозигот) равным 90%, или $\frac{9}{10}$, тогда $s = s'K = \frac{9}{10} \times \frac{7}{10} = \frac{63}{100}$, или приблизительно $\frac{6}{10}$.

Отсюда вероятность того, что каждый из родителей является гетерозиготным, составит $\frac{1-K}{(1-K)+s} = \frac{1}{3}$, а что оба являются гомозиготными по нормальному аллелю $= \frac{2}{3}$.

Поэтому вероятность того, что:

- 1) следующий ребенок будет поражен, равна $\frac{1}{2} K \left(\frac{1}{3} \right) = \frac{7}{60}$;
- 2) следующий ребенок будет непораженным, но гетерозиготным, равна $\frac{1}{2} (1-K) \frac{1}{3} = \frac{3}{60}$;
- 3) следующий ребенок будет гомозиготным по нормальному аллелю (непораженным), равна $1 - \left[\frac{1}{2} K \left(\frac{1}{3} \right) + \frac{1}{2} (1-K) \frac{1}{3} \right] = \frac{50}{60}$.

Оценка 3 построена по следующему принципу: вероятность того, что следующий ребенок будет гомозиготным по нормальному аллелю, равна сумме вероятности того, что родители были гомозиготными $\left(\frac{2}{3} \right)$, и вероятности того, что половина детей гетерозиготных родителей $\left(\frac{1}{2} \times \frac{1}{3} \right)$ будут гомозиготными по нормальному аллелю;

- 4) если следующий ребенок окажется непораженным, то он будет гетерозиготным носителем, равна

$$\frac{\frac{1}{2} (1-K) \frac{1}{3}}{\frac{1}{2} (1-K) \frac{1}{3} + \frac{50}{60}} = \frac{3}{53} \approx \frac{1}{18}.$$

Для более полного представления о проблемах, связанных со спорадическими случаями, следует обратиться к приложению 1.

ПРИЗНАКИ,
РЕЦЕССИВ
СЦЕПЛЕННЫМИ

ОБЩИЕ

Считается, что призна-
ными генами, сцепленными
стоянную пенетрантность
этому генотипы мужчин
нии их фенотипов. Если м
но, он получил аномаль
ным по этому гену; если
является носителем мута
редко встречающиеся пор
ны по аномальному гену.

Следовательно, задача
литель, является ли данная
зиготной по нормальному
носителем. В первом случ
новую мутацию, возникш
ром случае половина сыно
половина дочерей — гетеро
она сама.

Если генотип матери и
в гл. III, консультирование
ляемых генами, сцепленны
ставляет труда и может б
веком, знакомым с менделе
логических заключений, о
словной, как будет видно п
ка риска, рассматривая ситу
боких знаний из области ге
первого рассматривания прост
ными, взгляд очень образ
условиях значительна

ГЛАВА V

ПРИЗНАКИ, КОНТРОЛИРУЕМЫЕ РЕЦЕССИВНЫМИ ГЕНАМИ, СЦЕПЛЕННЫМИ С X-ХРОМОСОМОЙ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Считается, что признаки, контролируемые рецессивными генами, сцепленными с X-хромосомой, имеют постоянную пенетрантность у гемизиготных мужчин, и поэтому генотипы мужчин можно определить на основании их фенотипов. Если мужчина поражен, следовательно, он получил аномальный ген и является гемизиготным по этому гену; если не поражен, то, значит, он не является носителем мутантного гена. Соответственно редко встречающиеся пораженные женщины гомозиготны по аномальному гену.

Следовательно, задача состоит в том, чтобы определить, является ли данная непораженная женщина гомозиготной по нормальному аллелю или гетерозиготным носителем. В первом случае она может передать только новую мутацию, возникшую в ее половой клетке, во втором случае половина сыновей окажутся пораженными, а половина дочерей — гетерозиготными носителями, как и она сама.

Если генотип матери известен, то, как указывалось в гл. III, консультирование в случае поражений, определяемых генами, сцепленными с X-хромосомой, не представляет труда и может быть выполнено любым человеком, знакомым с менделевской генетикой. Однако при логических заключениях, основанных на данных родословной, совершается много ошибок, и правильная оценка риска, как будет видно ниже, может потребовать глубоких знаний из области генетики и тщательного всестороннего рассмотрения ситуации. Случаи, кажущиеся на первый взгляд очень простыми, могут оказаться сложными, главным образом потому, что при определенных условиях значительная часть пораженных мужчин и ге-

гетерозиготных женщин являются мутантами. Иными словами, они являются первыми реципиентами мутаций, которые возникли *de novo* в половых клетках генотипически нормальных родителей (у матерей, если мутантами являются сыновья, и у матерей или отцов, когда мутанты — гетерозиготные дочери). У нас не раз будет случай воспользоваться терминами «мутант», или «мутантная гетерозигота», и «сегрегантная гетерозигота», определения которых даны в гл. II.

Необходимость отдифференцировать мутантов от сегрегантов (или по крайней мере определить вероятность появления тех и других) связана с тем, что сибсам мутантов не угрожает риск получить данный ген, поскольку родители были нормальными, а частота мутирования так низка, что этой вероятностью можно пренебречь. Напротив, для сибсов сегрегантов риск получить мутантный ген очень высок. Так, все дочери пораженного мужчины получают его X-хромосому и будут носителями, а половина всех сыновей гетерозиготной матери получат мутантный признак.

ТИПЫ БРАКОВ

Браки, в которых возможно проявление рецессивных признаков, сцепленных с X-хромосомой, приведены в табл. 2 (типы 2—6). Рассмотрим их последовательно.

Чаще других встречаются браки типа 2; у подавляющего большинства мужчин с аномальными признаками, сцепленными с X-хромосомой, матери не поражены. Браки такого типа позволяют объяснить передачу признаков сыновьям непораженной матерью; этот тип передачи был известен еще до Менделя.

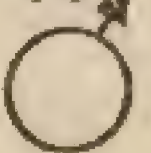




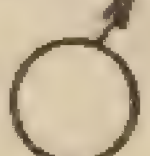

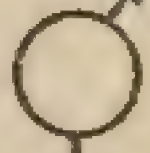









Браки типа 3 редки, так как пораженные женщины встречаются исключительно редко, поскольку они рождаются в браках типа 5 или 6 или от женщин, получивших ген от одного из родителей и новую мутацию от другого.

Браки типа 4 имеют большое значение, так как в большинстве случаев мужчина, страдающий заболева-

Таблица 2

Соотношение в потомстве		Женщины		Схема	♀	♂
		АА	аа			
	(непораженные носители)	1	0		АА (непораженный не-носитель)	А- (пораженный)
	(пораженные)	0	1			

Таблица 2

♂	♀	Схема	Соотношение в потомстве				
			Мужчины		Женщины		
			<div> <div>A</div>  (Непораженные) </div>	<div> <div>a</div>  (Пораженные) </div>	<div> <div>AA</div>  (Непораженные не-носители) </div>	<div> <div>Aa</div>  (Непораженные носители) </div>	<div> <div>aa</div>  (Пораженные) </div>
1 A- (Непораженный)	AA (Непораженный не-носитель)	 	1	0	1	0	0
2 A- (Непораженный)	Aa (Непораженный носитель)	 	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
3 A- (Непораженный)	aa (Пораженный)	 	0	1	0	1	0
4 a- (Пораженный)	AA (Непораженный не-носитель)	 	1	0	0	1	0
5 a- (Пораженный)	Aa (Непораженный носитель)	 	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
6 a- (Пораженный)	aa (Пораженный)	 	0	1	0	0	1

нием, которое вызвано сцепленным с X-хромосомой рецессивным геном (ихтиоз, гемофилия типа А или В), обычно женится на женщине, гомозиготной по нормальному аллелю; в этом случае *все* его дочери будут гетерозиготными носителями.

Браки типа 5 — это браки пораженного мужчины с непораженной женщиной, которая случайно может оказаться гетерозиготной. Риск увеличивается в том случае, если пораженный мужчина вступает в брак с женщиной, находящейся с ним в родстве по материнской линии, как показано в следующей родословной, где для III_2 вероятность быть гетерозиготной, равна $\frac{1}{2}$; этот брак относится к типу 5 (схема 8).

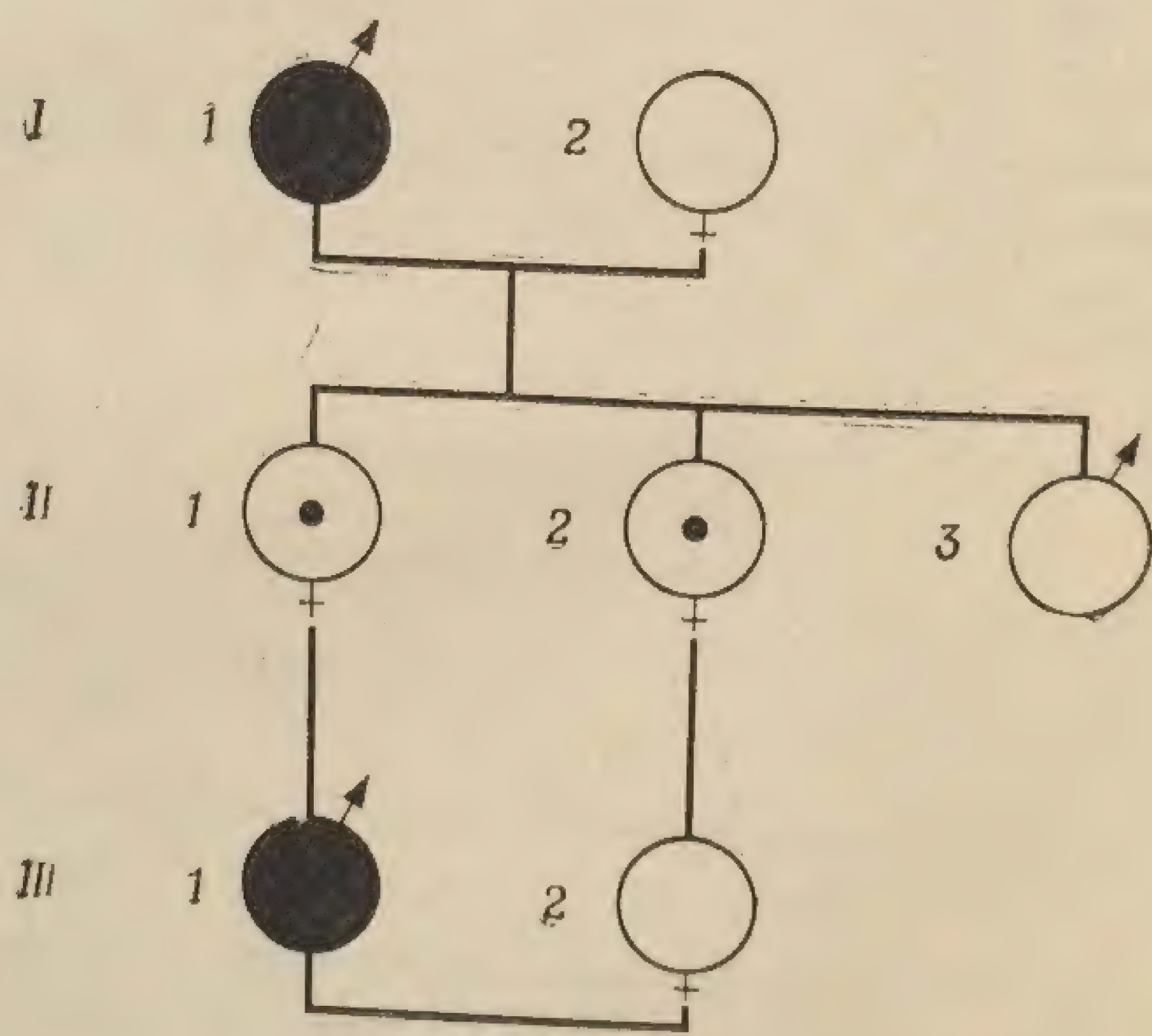


Схема 8.

Браки типа 6 должны быть исключительно редкими; и ни одного подобного примера в литературе обнаружить не удалось.

X-СЦЕПЛЕНИЕ

О НЕКОТОРЫХ КОЛЛЕКЦИЯХ
МЕЖДУ ЧАСТОТАМИ
ЧАСТОТЫ ГЕНОВ
И ЧАСТОТАМИ
ВРЕДНЫХ РЕЦЕССИВНЫХ
СЦЕПЛЕНИЙ

Следует рассмотреть
ношения, которые мож
ровании в случае рецесс
X-хромосомой.

Принято считать, что
равновесием между повт
и отбором против поража
процесс способствует ув
нию частоты генов (гл. I)
выражением $\mu = \frac{1}{3}sx$,
генов на X-хромосому на
одинаковую частоту мута
снижения относительной
мужчин (если мужчина
 $s=1$), x — частота при
переписать это выражение

ЧАСТОТА ГЕТЕРОЗИГОТ

Так как x — это частот
чают аномальный ген, то
стоты мутаций в X-хром
мужчины ее получают, пл
вых мутаций в X-хромос
Общая суммарная частот
шин составляет $2x$ (так к
и, следовательно, $2x = \frac{6\mu}{s}$

Из этого числа $\frac{6\mu}{s}$ мут
мосому) составляют новые
гетерозиготных матерей в по

О НЕКОТОРЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЯХ
МЕЖДУ ЧАСТОТАМИ ПРИЗНАКОВ У МУЖЧИН.
ЧАСТОТЫ ГЕНОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН
И ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ВРЕДНЫХ РЕЦЕССИВНЫХ МУТАЦИЙ,
СЦЕПЛЕННЫХ С Х-ХРОМОСОМОЙ

Следует рассмотреть некоторые количественные соотношения, которые можно использовать при консультировании в случае рецессивных признаков, сцепленных с Х-хромосомой.

Принято считать, что частоты генов определяются равновесием между повторно возникающими мутациями и отбором против пораженных фенотипов. Мутационный процесс способствует увеличению, а отбор — уменьшению частоты генов (гл. II). Это равновесие описывается выражением $\mu = \frac{1}{3} sx$, где μ — частота мутирования генов на Х-хромосому на одно поколение (предполагая одинаковую частоту мутаций у обоих полов), s — доля снижения относительной плодовитости у пораженных мужчин (если мужчина не оставляет потомства, то $s = 1$), x — частота признака у мужчин. Мы можем переписать это выражение так: $x = \frac{3\mu}{s}$.

ЧАСТОТА ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ЖЕНЩИН В ПОПУЛЯЦИИ

Так как x — это частота, с которой мужчины получают аномальный ген, то эта величина складывается из частоты мутаций в Х-хромосоме у женщин, от которых мужчины ее получают, *плюс* частота возникновения новых мутаций в Х-хромосоме и передачи их сыновьям. Общая суммарная частота этих двух ситуаций у женщин составляет $2x$ (так как имеется две Х-хромосомы), и, следовательно, $2x = \frac{6\mu}{s}$.

Из этого числа $\frac{6\mu}{s}$ мутаций 2μ (μ на каждую хромосому) составляют новые мутации, так что частота гетерозиготных матерей в популяции равна

$$\frac{6\mu}{s} - 2\mu.$$

Другие вопросы, связанные с определением частот гетерозиготных женщин в популяции, рассматриваются в приложении 3.

СООТНОШЕНИЕ СЕГРЕГАНТОВ И МУТАНТОВ СРЕДИ ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ЖЕНЩИН

Как отмечалось выше, частота гетерозиготных женщин составляет $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$. Из числа этих гетерозигот часть составляют сегреганты (т. е. получившие мутацию через родителей от более раннего предка), а часть — мутанты (т. е. первые реципиенты новой мутации, возникшей в X-хромосоме половых клеток отца или матери).

Частота, с которой женщины получают новую мутацию и, следовательно, будут мутантами, составляет 2μ . Частота всех гетерозиготных женщин равна $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$, отсюда частота сегрегантных гетерозигот будет

$$\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) - 2\mu = \frac{6\mu}{s} - 4\mu.$$

Доля мутантных гетерозигот составит

$$\frac{2\mu}{\frac{6\mu}{s} - 2\mu} = \frac{1}{\frac{3}{s} - 1},$$

а доля сегрегантных гетерозигот будет равна

$$\frac{\frac{6\mu}{s} - 4\mu}{\frac{6\mu}{s} - 2\mu} = \frac{\frac{3}{s} - 2}{\frac{3}{s} - 1}.$$

Таким образом, при $s = 1$ доля их равна $\frac{1}{2}$.

ДОЛЯ ПОРАЖЕННЫХ МУЖЧИН — ПЕРВЫХ РЕЦИПИЕНТОВ НОВОЙ МУТАЦИИ, Т. Е. МУТАНТОВ

Если $\mu = \frac{1}{3}sx$, то при x — общей частоте признака у мужчин, а μ — частоте мутаций, то доля всех пораженных мужчин, которые являются мутантами, равна $\frac{\mu}{x} = \frac{s}{3}$;

и если $s=1$, то $\frac{\mu}{x} = \frac{1}{3}$.
лю всех пораженных
Всякая мутация прояв
но не все спорадически
тацию. При консульта
спорадического случая,
щих детей этой матери
ся по отношению веро
мальчик в рассматрива
егрант или что он мута

ПРЕДПОЛОЖЕНИЕ О

Существуют различные

но сделать предположени

1. Если у женщины по

от брака типа 4 (или 5)

2. Если женщина роди

женных сыновей, вероятно

на, значительно выше, че

нескольких новых мутаци

могла бы передать своим

ностью можно пренебречь.

3. Если у женщины по

кроме того, она имеет пор

дочери).

4. Если женщина имеет

дой из них родился пораже

Во всех этих примерах

ятность возникновения не

родственников $\mu \dots \mu^2$. С

собой случаи, когда предп

женщины возникает на осно

тельно же этот вопрос реш

По этой родословной

гетерозиготна, а вероят

равна $\frac{1}{2}$. Если у

и если $s = 1$, то $\frac{\mu}{x} = \frac{1}{3}$. Величина $\frac{\mu}{x}$ составляет долю всех пораженных мужчин-мутантов на поколение. Всякая мутация проявляется как спорадический случай, но не все спорадические случаи представляют собой мутацию. При консультировании же, когда дело касается спорадического случая, вопрос о риске для последующих детей этой матери или для детей ее дочери решается по отношению вероятностей того, что пораженный мальчик в рассматриваемом спорадическом случае сегрегант или что он мутант.

ПРЕДПОЛОЖЕНИЕ О ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ ЖЕНЩИН

Существуют различные ситуации, при которых можно сделать предположение о гетерозиготности женщины.

1. Если у женщины поражен отец, т. е. она родилась от брака типа 4 (или 5) (табл. 2).

2. Если женщина родила двух или нескольких пораженных сыновей, вероятность того, что она гетерозиготна, значительно выше, чем вероятность возникновения нескольких новых мутаций в Х-хромосоме, которые она могла бы передать своим сыновьям; последней вероятностью можно пренебречь.

3. Если у женщины поражен брат (или братья) и, кроме того, она имеет пораженного сына или внука (от дочери).

4. Если женщина имеет двух дочерей, причем у каждой из них родился пораженный сын (или сыновья).

Во всех этих примерах предполагается низкая вероятность возникновения независимых мутаций у близких родственников $\mu \dots \mu^n$. Ситуации 3 и 4 представляют собой случаи, когда предположение о гетерозиготности женщины возникает на основании родословной; окончательно же этот вопрос решается после рождения пораженного сына. Рассмотрим родословную на схеме 9.

По этой родословной можно предположить, что I_2 гетерозиготна, а вероятность быть гетерозиготой для II_3 равна $\frac{1}{2}$. Если у II_3 родился пораженный сын, то мы

сразу предполагаем в ней гетерозиготу, и риск для последующих детей составляет $\frac{1}{2}$.

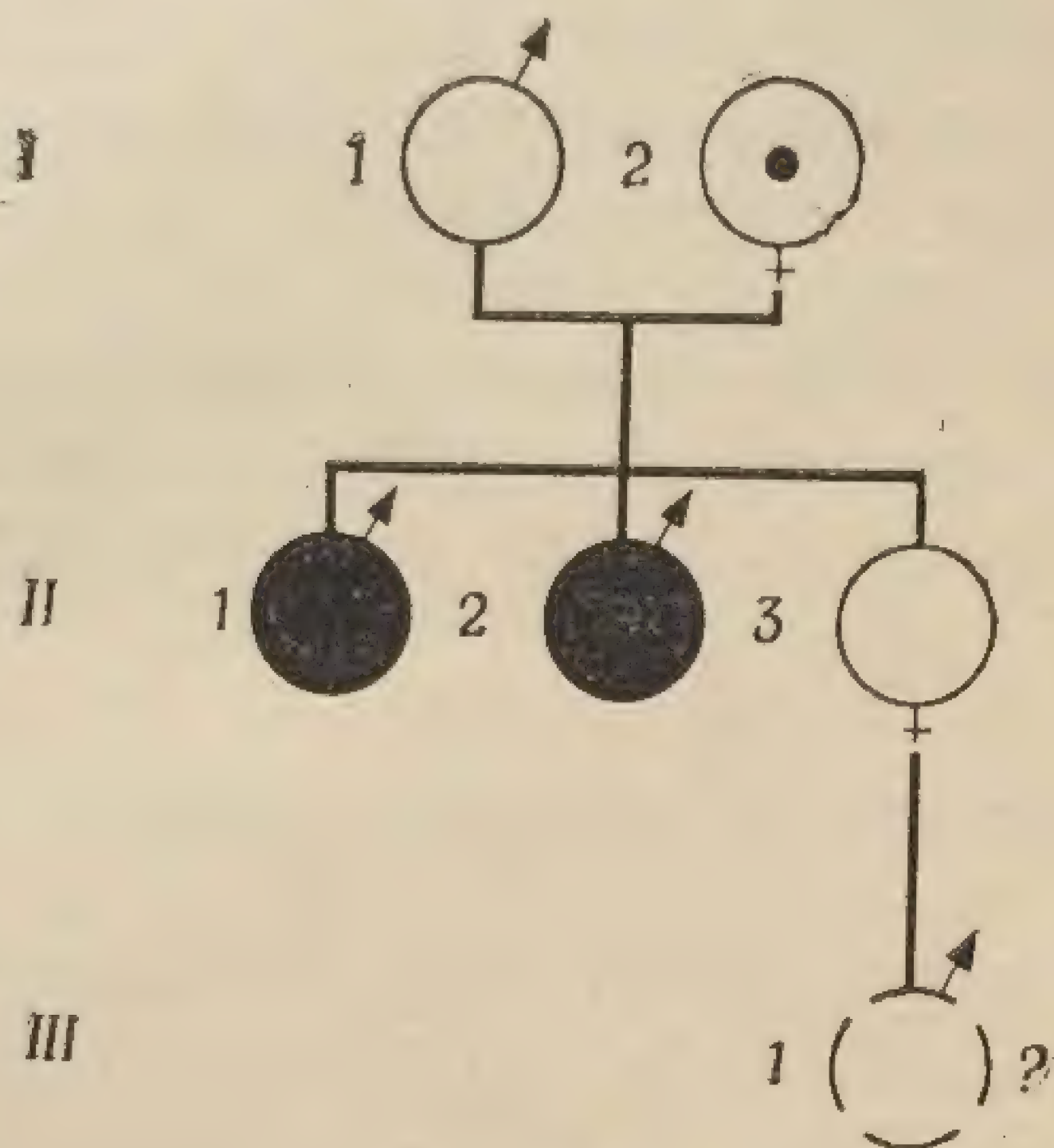


Схема 9.

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА ДЛЯ РЕЦЕССИВНЫХ ПРИЗНАКОВ, СЦЕПЛЕННЫХ С X-ХРОМОСОМОЙ

Если на основании родословной можно сделать предположение о гетерозиготности женщины, то этот факт используется как отправная точка для рассуждений, которые должны привести к оценке риска. Если данная женщина действительно гетерозиготна по рецессивному гену, сцепленному с X-хромосомой, то вероятность появления у нее пораженного сына составляет $\frac{1}{2}$, дочери же все будут гетерозиготными носителями. Однако найти предположительно гетерозиготную женщину в родословной *не всегда* удастся. Так, например, обстоит дело в спорадическом случае рождения пораженного мальчика, когда невозможно установить, является ли его мать гетерозиготной, а он, следовательно, сегрегантом, или его мать гомозиготна по нормальному аллелю, а он — мутант. Далее, при консультировании родственников по боковым линиям (или их потомков) женщины, которая признана предположительно гетерозиготной

только на основании
возможно решить, являе
или сегрегантом, и пото
ее sibсов и их потомков.
Следовательно, при к
ситуации:

1. Если за советом об
положительно гетерозигот
2. Если за советом об
одним из предков по пр
тельно гетерозиготная же
3. Если за советом
предок которой мог быть
не быть).

Прогноз пот
предположительно
с непораженными

Поскольку вероятность
щую вредный ген или не
дого потомка гетерозигот
ожидание, что сын будет п
розиготным носителем, та
Эти ожидания получены н
допущений, лежащих в с
расщепления и проявления
ных с X-хромосомой априорную
ставляют собой априорную
делено в гл. III). Вероят
детей равна $\frac{1}{2}$, непораже
сюда $\frac{1}{2}$ доля ожидаемых
 $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = \frac{1}{2}$. Таким обра
дующий ребенок независи
ген, составляет $\frac{1}{2}$. Эт

только на основании рождения пораженного сына, невозможно решить, является ли эта женщина мутантом или сегрегантом, и потому неясно, имеется ли риск для ее сибсов и их потомков.

Следовательно, при консультировании возможны три ситуации:

1. Если за советом обращается женщина, сама предположительно гетерозиготная по данному гену.

2. Если за советом обращается женщина, у которой одним из предков по прямой линии была предположительно гетерозиготная женщина.

3. Если за советом обращается женщина, прямой предок которой мог быть гетерозиготным (а мог им и не быть).

**Прогноз потомства при браке
предположительно гетерозиготной женщины
с непораженным мужчиной (тип 2)**

Поскольку вероятность получить X-хромосому, несущую вредный ген или не несущую такого гена, для каждого потомка гетерозиготной женщины равна $\frac{1}{2}$, то ожидание, что сын будет поражен и что дочь будет гетерозиготным носителем, также равно $\frac{1}{2}$ (тип 2, табл. 2).

Эти ожидания получены на основании аксиоматических допущений, лежащих в основе закона менделевского расщепления и проявления рецессивных генов, сцепленных с X-хромосомой у разных полов, и поэтому представляют собой априорную вероятность (как было определено в гл. III). Вероятность рождения пораженных детей равна $\frac{1}{2}$, непораженных — также равна $\frac{1}{2}$, отсюда доля ожидаемых пораженных будет равна

$$\frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2} + \frac{1}{2}} = \frac{1}{2}.$$

Таким образом, вероятность того, что следующий ребенок независимо от пола получит вредный ген, составляет $\frac{1}{2}$. Эта априорная вероятность остается

ся неизменной независимо от того, сколько пораженных сыновей уже появилось на свет. Ничто не влияет на предположение о гетерозиготности матери.

**Консультирование дочерей
предположительно гетерозиготных женщин
после рождения у них непораженных сыновей**

Предположим, что за советом обращается II_3 (схема 10), желая знать, какова вероятность рождения у нее 1) пораженного сына и 2) гетерозиготной дочери. Для

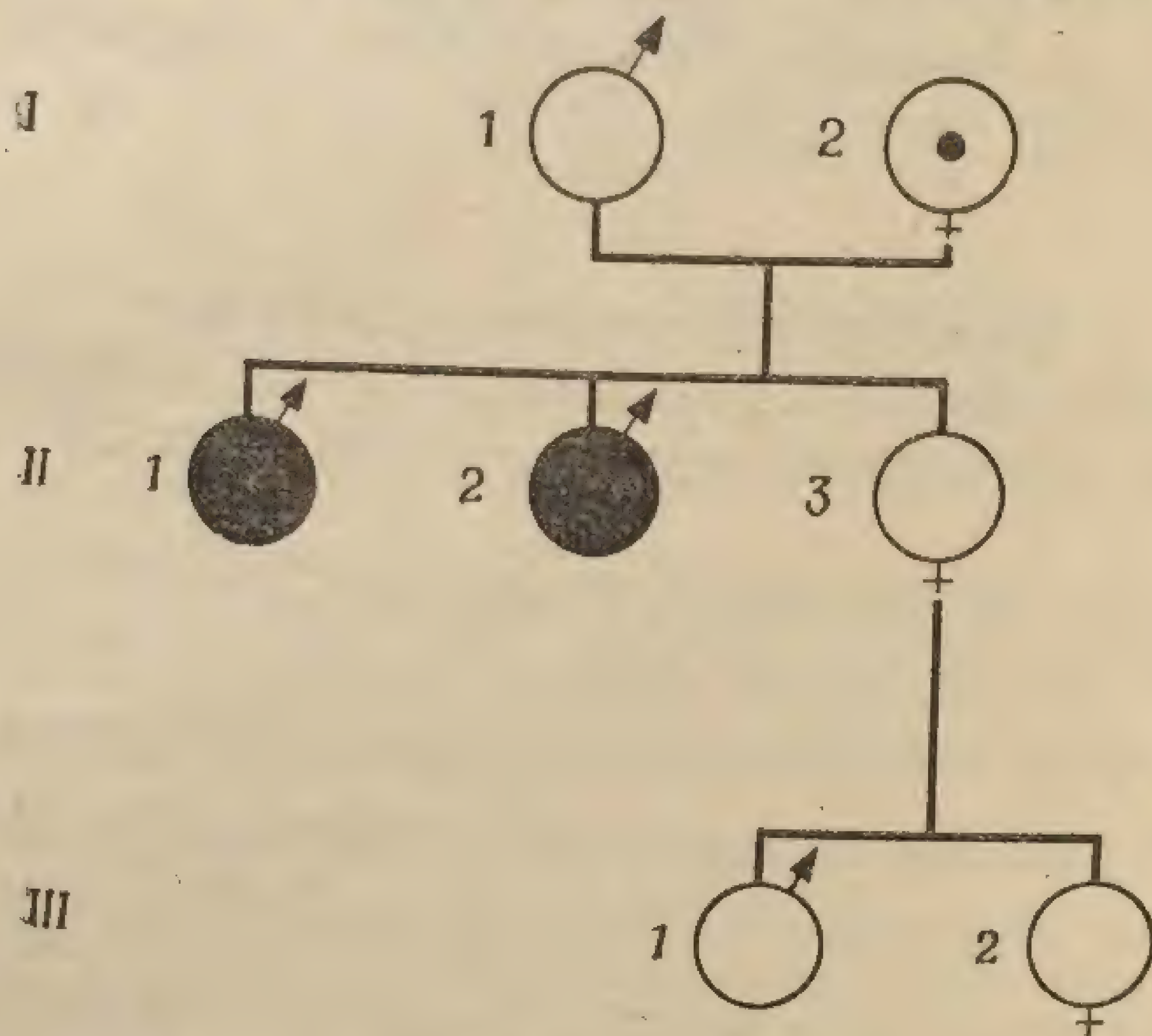


Схема 10.

того чтобы ответить на каждый вопрос, требуется оценить апостериорную вероятность, что II_3 является носителем. Используя обозначения, приведенные в гл. III, мы можем записать следующее.

$P(A)$, вероятность того что II_3 гетерозиготна по данному гену, равна $\frac{1}{2}$ (априорная вероятность);

а) что она, будучи гетерозиготной, могла иметь непораженного сына, равна $\frac{1}{2}$ (условная вероятность).

Отсюда $P(A)a$ составляет $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

$P(B)$, вероятность того, что II_3 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $\frac{1}{2}$ (априорная вероятность);

b) что она родила непораженного сына, несомненна; пренебрегая очень малой вероятностью возникновения новой мутации (μ), можно записать, что $b \approx 1$ (условная вероятность).

$$\text{Отсюда } P(B)b = \frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{2}.$$

Апостериорная вероятность того, что II_3 гетерозиготный носитель, равна

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{\frac{1}{4}}{\frac{1}{4} + \frac{1}{2}} = \frac{1}{3}.$$

Вероятность того, что II_3 гомозиготна по нормальному аллелю, составляет

$$\frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2} + \frac{1}{4}} = \frac{2}{3}.$$

Теперь мы можем сказать, что вероятность гетерозиготности для III_2 равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$, и риск для следующего сына II_3 быть пораженным составляет $\frac{1}{2} \times \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$.

Консультирование дочерей

*предположительно гетерозиготных женщин
после рождения сыновей.*

*Независимость вероятности гетерозиготности
этих дочерей от состояния сыновей их сестер*

В приведенной ниже родословной (схема 11) I_2 , имевшая двух пораженных сыновей, предположительно гетерозиготна. Так как брак I_1 с I_2 принадлежит к типу 2 (табл. 2), то женщинам II_3 , II_4 и II_5 еще до того, как

у них появились семьи, можно сказать, что для каждой из них вероятность быть гетерозиготным носителем равна $\frac{1}{2}$.

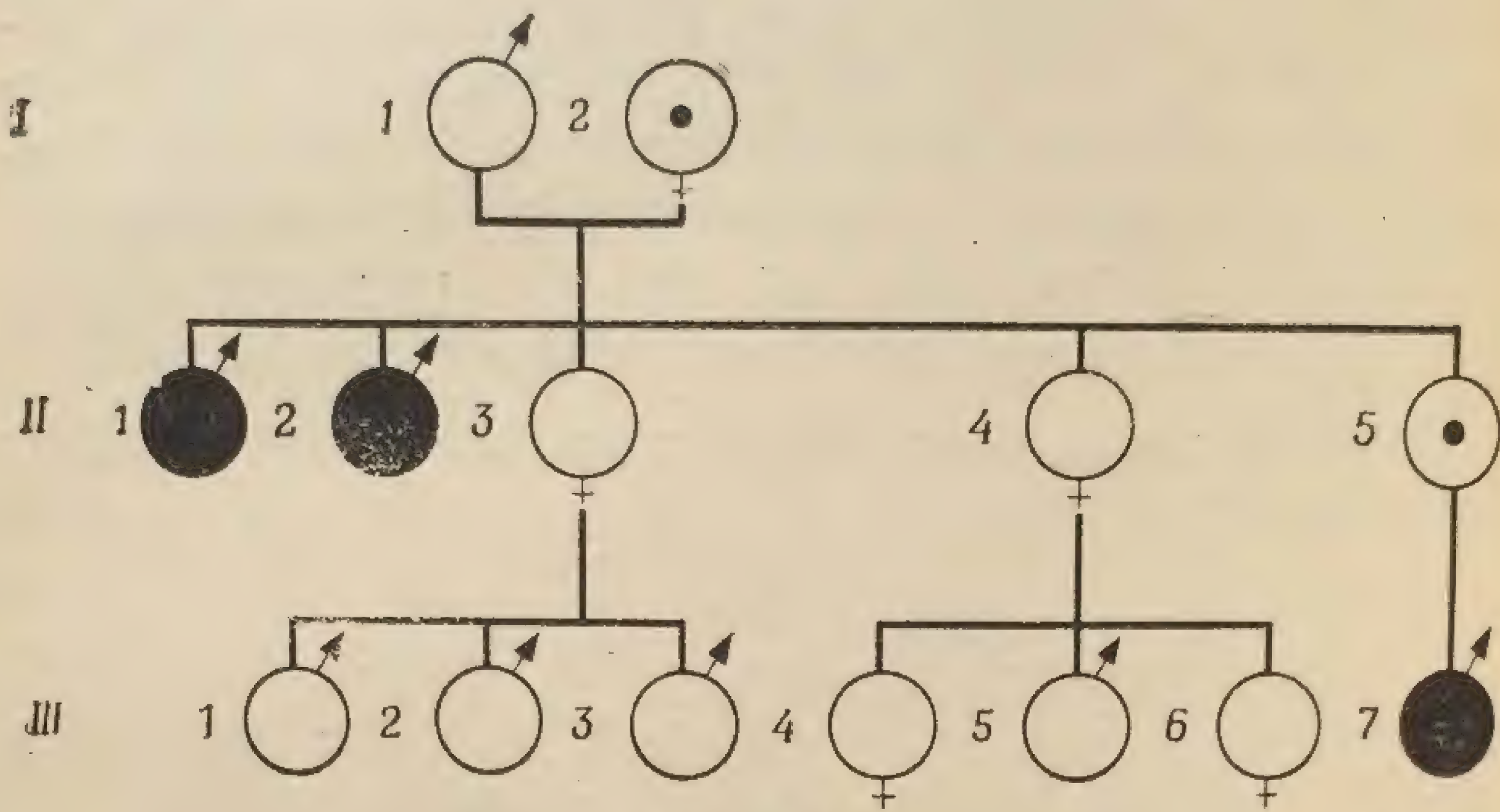


Схема 11.

У каждой из этих женщин были сыновья, и, поскольку III₇ оказался пораженным, у нас возникла новая вероятность для II₅ — она должна быть гетерозиготным носителем. Рассуждая, как в последнем примере, получим, что апостериорная вероятность того, что II₄ гетерозиготна, оценивается следующим образом:

$$\frac{\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}}{\left(\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}\right) + \frac{1}{2}} = \frac{1}{3}.$$

II₃ родила трех непораженных сыновей; для нее вероятность быть гетерозиготной определяется следующим образом:

$P(A)$, вероятность того, что II₃ гетерозиготна, равна $\frac{1}{2}$;

а) что, будучи гетерозиготной, она могла иметь трех непораженных сыновей, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3 = \left(\frac{1}{2}\right)^3$. Отсюда $P(A)a = \frac{1}{2} \times \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{16}$.

$P(B)$, вероятность
маленькому
б) что, будучи
трех непораженных
вероятности
ции, равна

Отсюда $P(B)$

Таким образом, апостериорная
ности II₃ составляет

а риск, что следующая
телем или что следующая
 $\frac{1}{2} \times \frac{1}{9} = \frac{1}{18}$.

Точно так же, как с
бенка III₇ повлиял ли
мать II₅ гетерозиготна,
готности для II₃ или II₄
что II₃ и II₄ гетерозиготны

предположительно
Потомки

Так как априорная
ложительно гетерозигот
ным носителем, состав
если дочь является гет
передать соответствующ
ставляет $\frac{1}{2}$, получим,
этой дочери составляе
следней родословной,
оценкой риска ее гетер
дения ее непораженно

$P(B)$, вероятность того, что II_3 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $\frac{1}{2}$;

b) что, будучи гомозиготной, она могла иметь трех непораженных сыновей, пренебрегая вероятностью возникновения новой мутации, равна 1.

$$\text{Отсюда } P(B)b = \frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{2}.$$

Таким образом, апостериорная вероятность гетерозиготности II_3 составляет

$$\frac{\frac{1}{16}}{\frac{1}{16} + \frac{1}{2}} = \frac{1}{9},$$

а риск, что следующая дочь будет гетерозиготным носителем или что следующий сын будет поражен, равен $\frac{1}{2} \times \frac{1}{9} = \frac{1}{18}$.

Точно так же, как факт рождения пораженного ребенка III_7 повлиял лишь на вероятность того, что его мать II_5 гетерозиготна, но не на вероятность гетерозиготности для II_3 или II_4 , так и новые вероятности того, что II_3 и II_4 гетерозиготны, не влияют друг на друга.

Потомки дочерей

предположительно гетерозиготных женщин

Так как априорная вероятность для дочери предположительно гетерозиготной женщины быть гетерозиготным носителем, составляет $\frac{1}{2}$, то, исходя из того, что если дочь является гетерозиготной, вероятность для нее передать соответствующий ген своей первой дочери составляет $\frac{1}{2}$, получим, что вероятность гетерозиготности этой дочери составляет $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. Например, в последней родословной, когда родилась III_4 , наилучшей оценкой риска ее гетерозиготности была $\frac{1}{4}$. После рождения ее непораженного брата пришлось изменить вели-

чину риска гетерозиготности их матери II_4 до $\frac{1}{3}$. Новая величина риска гетерозиготности для III_4 составит $\frac{1}{2} \times \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$. Эти общие принципы удобно иллюстрировать на примерах более сложных родословных.

Оценка риска для женщин—потомков предположительно гетерозиготных женщин при отсутствии в семье сибсов мужского пола

Рассмотрим следующую родословную (схема 12).

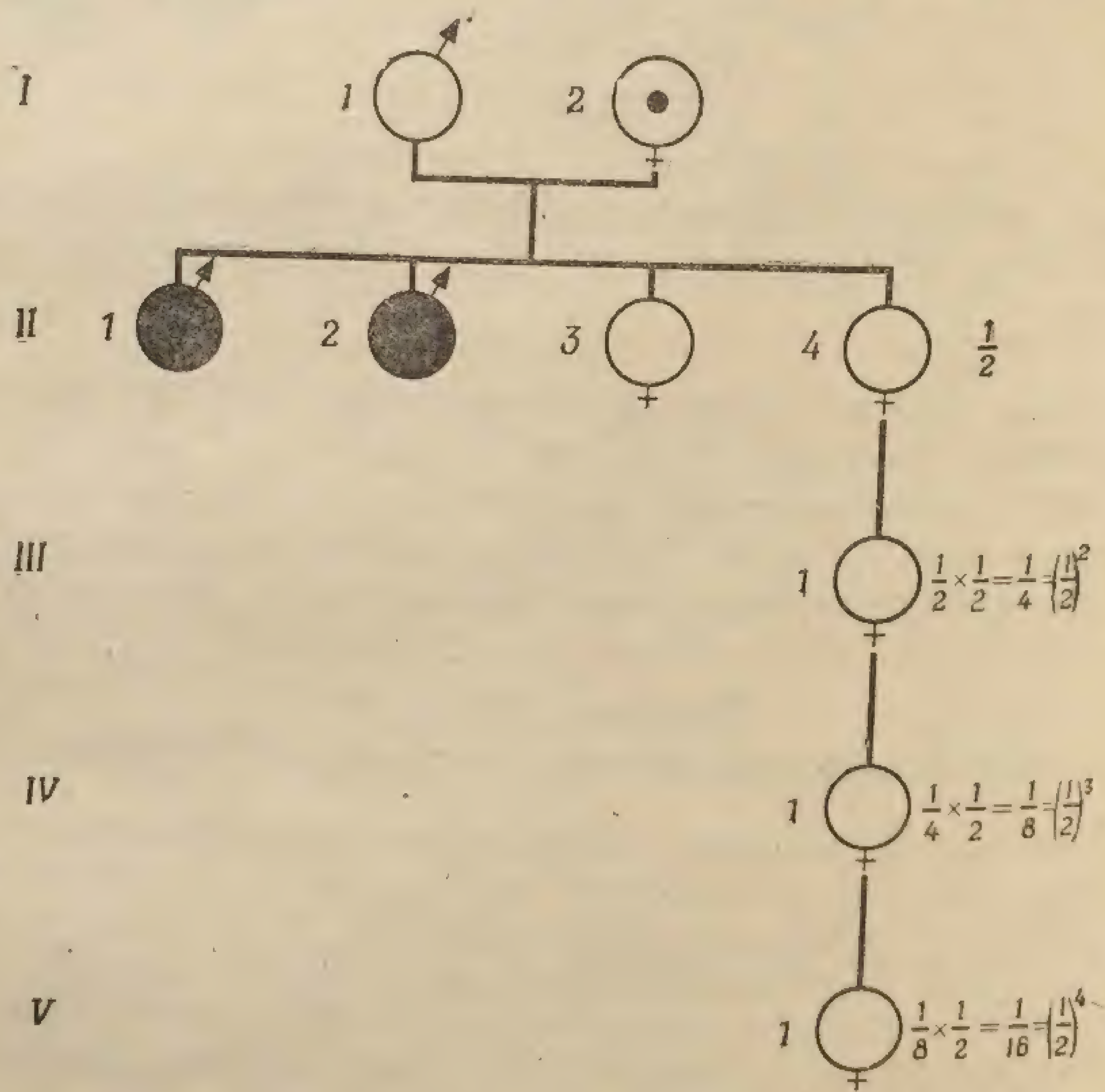


Схема 12.

I_2 предположительно гетерозиготна, так как имеет двух пораженных сыновей. V_1 хочет знать вероятность своей гетерозиготности. Для II_4 вероятность быть гетерозиготной составляет $\frac{1}{2}$; если же она гетерозиготна, то

вероятность быть гетерозиготной
а так как эти два
вероятность гетерозиготности
 $= \frac{1}{4}$. В свою очередь
вероятность для IV_1
отсюда вероятность
 $\frac{1}{4} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$, и т. д.
Обобщая, можно
мужского пола априори
для женщины — потомка
рожденного от нее и численности

Консультирование
где дочь предположительно
имеет несколько детей
и не...

В связи с приведенными примерами
возникает ряд вопросов
величины риска гетерозиготности
умов, например II_4 и
быть связаны между собой.
Поэтому важно определить
индивидуума отдельно.
Величины риска для
определять. I_2 предположительно
вероятность быть гетерозиготной
если она гетерозиготна
гетерозиготной для III_3 составит
 $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.
Вероятность гетерозиготности
сти, исходя из априорной вероятности

вероятность быть гетерозиготной для III_1 составляет $\frac{1}{2}$, а так как эти два события независимы друг от друга, вероятность гетерозиготности III_1 составляет $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. В свою очередь если III_1 гетерозиготна, то вероятность для IV_1 быть гетерозиготной вдвое меньше; отсюда вероятность гетерозиготности IV_1 составляет $\frac{1}{4} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$, и т. д.

Обобщая, можно сказать, что при отсутствии sibсов мужского пола априорная вероятность гетерозиготности для женщины — потомка гетерозиготной женщины, отделенного от нее n числом поколений, составит $\left(\frac{1}{2}\right)^n$.

**Консультирование женщин в семьях,
где дочь предположительно гетерозиготной матери
имеет несколько непораженных сыновей
и не имеет пораженных**

В связи с приводимой ниже родословной (схема 13) возникает ряд вопросов и, как будет показано далее, величины риска гетерозиготности для разных индивидуумов, например II_4 и III_3 , II_3 , III_1 , III_2 и IV_4 , могут быть связаны между собой, а могут и не быть связаны. Поэтому важно определить эти величины для каждого индивидуума отдельно.

Величины риска для II_4 и ее дочери III_3 можно легко определить. I_2 предположительно гетерозиготна, поэтому вероятность быть гетерозиготной для II_4 равна $\frac{1}{2}$, а если она гетерозиготна, то вероятность быть гетерозиготной для III_3 составляет $\frac{1}{2}$ от этой вероятности, т. е. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

Вероятность гетерозиготности III_1 можно легко вывести, исходя из априорной вероятности, равной $\frac{1}{4}$.

$P(A)$, вероятность того, что III_1 гетерозиготна, равна $\frac{1}{4}$;

а) что, будучи гетерозиготной, она могла иметь трех непораженных сыновей, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3$.

$$\text{Отсюда } P(A) a = \frac{1}{4} \times \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{32}.$$

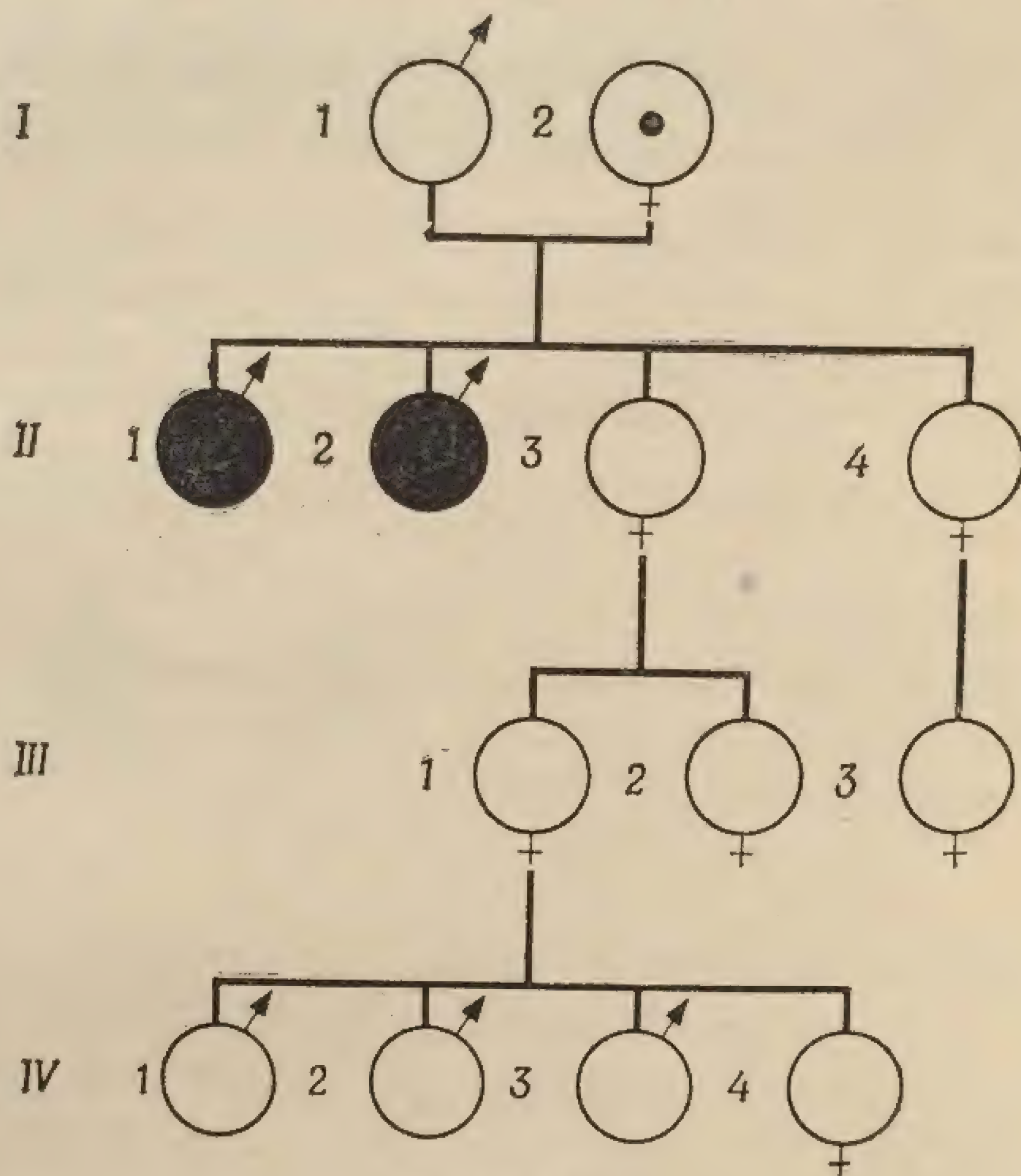


Схема 13.

$P(B)$, вероятность того, что III_1 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $\frac{3}{4}$;

б) что, будучи гомозиготной, она могла иметь трех непораженных сыновей, равна 1.

$$\text{Отсюда } P(B) b = \frac{3}{4}.$$

Таким образом, апостериорная вероятность того, что III_1 гетерозиготна, составляет

$$\frac{P(A) a}{P(A) a + P(B) b} = \frac{\frac{1}{32}}{\frac{1}{32} + \frac{3}{4}} = \frac{1}{25}.$$

Априорная вероятность, что
телем, равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{25} = \frac{1}{50}$
ности для III_1 делает мен
что II_3 действительно носит
оценить вероятность носите
отправная точка для оце
того, что ее мать II_3 являет

$P(A)$, вероятность того, что

а) что, будучи г

аномальный г

что III_1 не пер

сыновей, равна

$$\text{Отсюда } P(A) a =$$

$P(B)$, вероятность того, что

б) что, будучи ге

дала аномальн

$\frac{1}{2}$, и что III_1

может иметь т

равна 1.

$$\text{Отсюда } P(B) b =$$

$P(C)$, вероятность того,

мальному аллелю,

с) что II_3 , будуч

иметь поражен

ского пола, ра

$$\text{Отсюда } P(C) c =$$

Вероятности $P(A) a$ и $P(B) b$

возможность гетерозиготности

вероятность для нее быть ге

$$\frac{P(A) a + P(B) b}{P(A) a + P(B) b + P(C) c}$$

Априорная вероятность, что ее дочь IV_4 является носителем, равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{25} = \frac{1}{50}$. Оценка риска гетерозиготности для III_1 делает менее вероятным предположение, что II_3 действительно носитель. Однако для того, чтобы оценить вероятность носительства для III_2 , необходима отправная точка для оценки априорной вероятности того, что ее мать II_3 является носителем.

$P(A)$, вероятность того, что II_3 гетерозиготна, равна $\frac{1}{2}$;

а) что, будучи гетерозиготной, она передала аномальный ген дочери III_1 , равна $\frac{1}{2}$, и что III_1 не передала его ни одному из трех сыновей, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3$.

Отсюда $P(A)a = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{32}$.

$P(B)$, вероятность того, что II_3 гетерозиготна, равна $\frac{1}{2}$;

б) что, будучи гетерозиготной, она *не* передала аномальный ген дочери III_1 , равна $\frac{1}{2}$, и что III_1 , не будучи носителем гена, может иметь трех непораженных сыновей, равна 1.

Отсюда $P(B)b = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

$P(C)$, вероятность того, что II_3 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $\frac{1}{2}$;

в) что II_3 , будучи гомозиготной, не будет иметь пораженных близких потомков мужского пола, равна 1.

Отсюда $P(C)c = \frac{1}{2}$.

Вероятности $P(A)a$ и $P(B)b$ — обе указывают на возможность гетерозиготности II_3 , поэтому апостериорная вероятность для нее быть гетерозиготной равна

$$\frac{P(A)a + P(B)b}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} = \frac{\frac{1}{32} + \frac{1}{4}}{\frac{1}{32} + \frac{1}{4} + \frac{1}{2}} = \frac{9}{25}.$$

Теперь, поскольку апостериорная вероятность гетерозиготности II_3 равна $\frac{9}{25}$, то априорная вероятность, что ее дочь III_2 гетерозиготна, составляет $\frac{1}{2} \times \frac{9}{25} = \frac{9}{50}$.

Расчеты можно произвести и другим способом:

$P(A)$, вероятность того, что II_3 гетерозиготна, равна $\frac{1}{2}$;

a_1) что она передала ген дочери, которая имела трех непораженных сыновей, равна $\frac{1}{2} \times \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \left(\frac{1}{2}\right)^4$;

a_2) что она не передала ген, равна $\frac{1}{2}$.

Вероятности a_1 и a_2 являются взаимно исключающими, так что

$$a = (a_1 + a_2) = \left(\frac{1}{2}\right)^4 + \frac{1}{2},$$

$$P(A) a = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{2}\right)^4 + \frac{1}{2} \right].$$

$P(B)$, вероятность того, что II_3 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $\frac{1}{2}$;

b) что, будучи гомозиготной, II_3 не имела пораженных детей, равна 1.

Отсюда $P(B) b = \frac{1}{2}$,

и апостериорная вероятность гетерозиготности II_3 равна

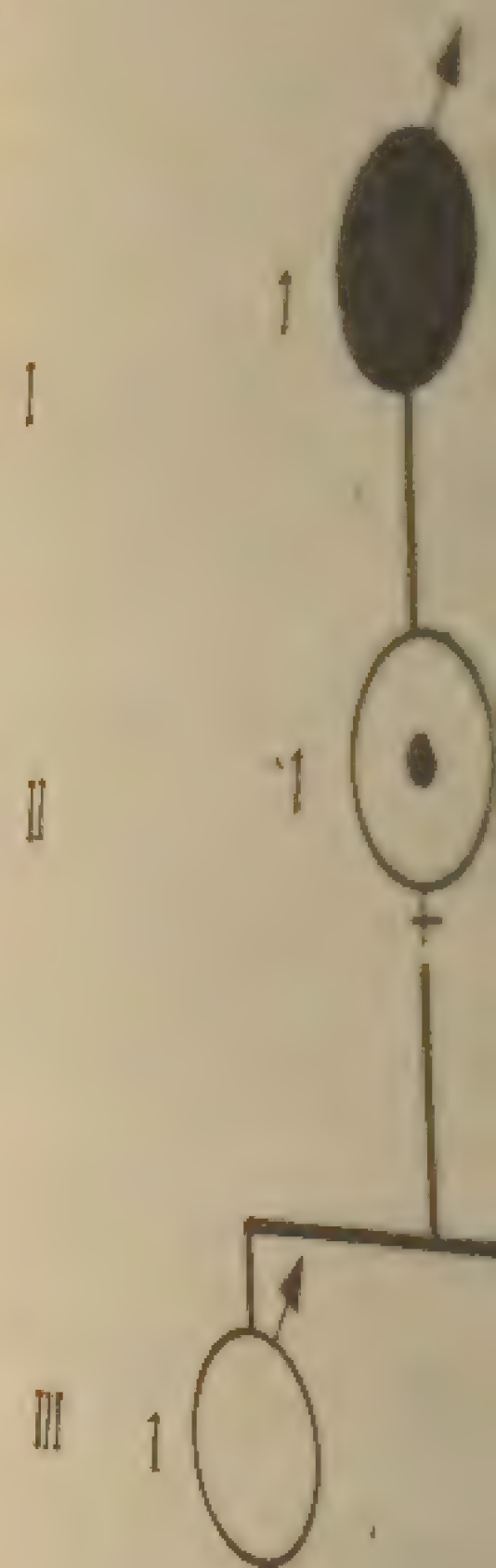
$$\frac{P(A) a}{P(A) a + P(B) b} = \frac{\frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{2}\right)^4 + \frac{1}{2} \right]}{\frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{2}\right)^4 + \frac{1}{2} \right] + \frac{1}{2}} = \frac{9}{25},$$

т. е. как и раньше.

Консультирование случаев, когда женщины—потомки дочери предположительно гетерозиготной матери имели здоровых сыновей в последовательных поколениях

Рассмотрим случай на схеме 14, который трудно себе представить в действительности, но который иллюстрирует ряд общих положений. Предположим, что в кон-

случае обратилась V_3 . Е
априорная вероятность ее г
 $= \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{8}$. Мы не можем



IV

V

мы должны начать с оц
 III_2 , а затем определят
учетом существования и
быть в свою очередь и
ной вероятности гетеро

сультацию обратилась V_2 . Если у нее нет сыновей, то априорная вероятность ее гетерозиготности будет $\left(\frac{1}{2}\right)^n = \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{8}$. Мы не можем начать с V_2 и идти назад;

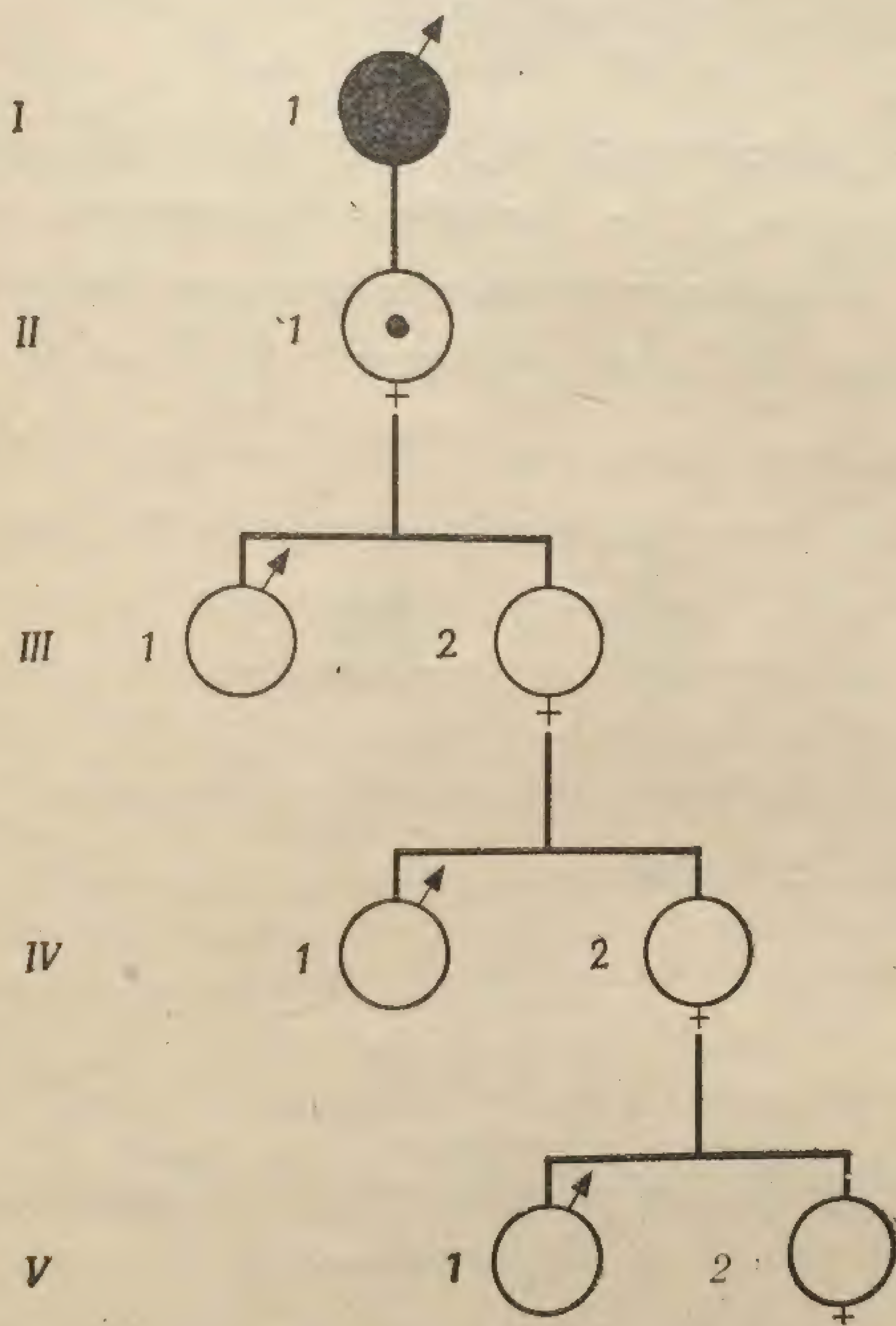


Схема 14.

мы должны начать с оценки априорной вероятности для III_2 , а затем определить апостериорную вероятность с учетом существования непораженного сына. Это может быть в свою очередь использовано для оценки априорной вероятности гетерозиготности IV_2 и т. д.

Таким образом, поступая, как было показано ранее, мы получаем вероятность гетерозиготности для III_2 , равную

$$\frac{\left(\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}\right)}{\left(\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}\right) + \frac{1}{2}} = \frac{1}{3}.$$

Априорная вероятность гетерозиготности IV_2 равна поэтому $\frac{1}{2} \times \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$, а условная вероятность того, что она, будучи гетерозиготной, могла иметь непораженного сына, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^n$ (при n , равном 1, $\left(\frac{1}{2}\right)^n = \frac{1}{2}$), так что в результате получим $\frac{1}{2} \times \frac{1}{6} = \frac{1}{12}$. Априорная вероятность того, что IV_2 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $1 - \frac{1}{6} = \frac{5}{6}$, а вероятность того, что она, будучи гомозиготной, не будет иметь ни одного пораженного сына, равна 1. Общая вероятность составляет $1 \times \frac{5}{6} = \frac{5}{6}$. Отсюда апостериорная вероятность гетерозиготности IV_2 равна

$$\frac{\frac{1}{12}}{\frac{1}{12} + \frac{5}{6}} = \frac{1}{11}.$$

Таким образом, априорная вероятность гетерозиготности V_2 составляет $\frac{1}{2} \times \frac{1}{11} = \frac{1}{22}$.

Возможный источник ошибок при консультировании предположительно гетерозиготных женщин

Рассмотрим следующую родословную (схема 15). Ясно, что II_3 можно считать предположительно гетерозиготной, а I_2 не обязательно гетерозиготна; она может быть гетерозиготной, но может быть и гомозиготной по нормальному аллелю, и тогда можно предполо-

Х-СЦЕПЛЕННЫЕ РЕССЕССИВНЫЕ
жить, что II_3 получила мутацию
этого из родителей. Вопросы
этого типа, будут рассмотрены

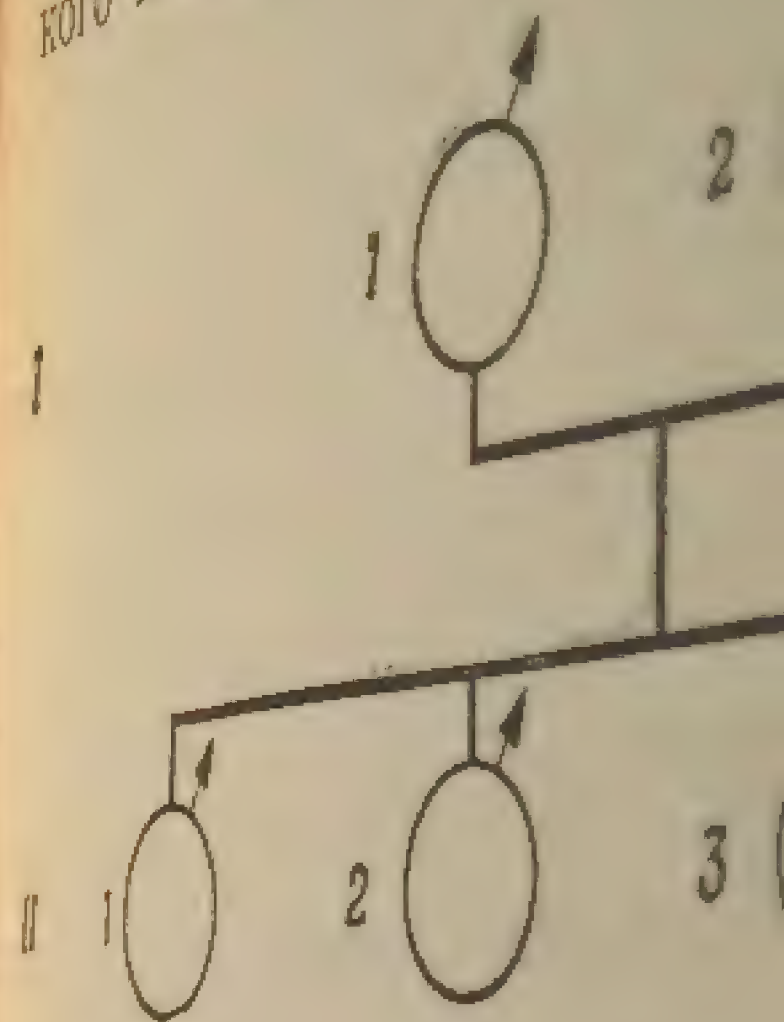


Схема 15

приведена здесь для иллюст-
рации выше относится только к по-
следней гетерозиготной женщине, а I_2

Влияние факта рождения
у одной или нескольких
на вероятность гетерозиготности
или ее д

Выше было указано, что, если
пораженных мужчин повлияет на
вероятности дочери сыновей их
женщины, состоят из вероятности
на величину этой вероятности
Однако дело обстоит иначе
дочерей женщины, которая
быть гетерозиготной (как и
родословной, приведенной

жить, что II_3 получила *новую* мутацию, возникшую у одного из родителей. Вопросы, связанные с ситуацией такого типа, будут рассмотрены позднее; эта родословная

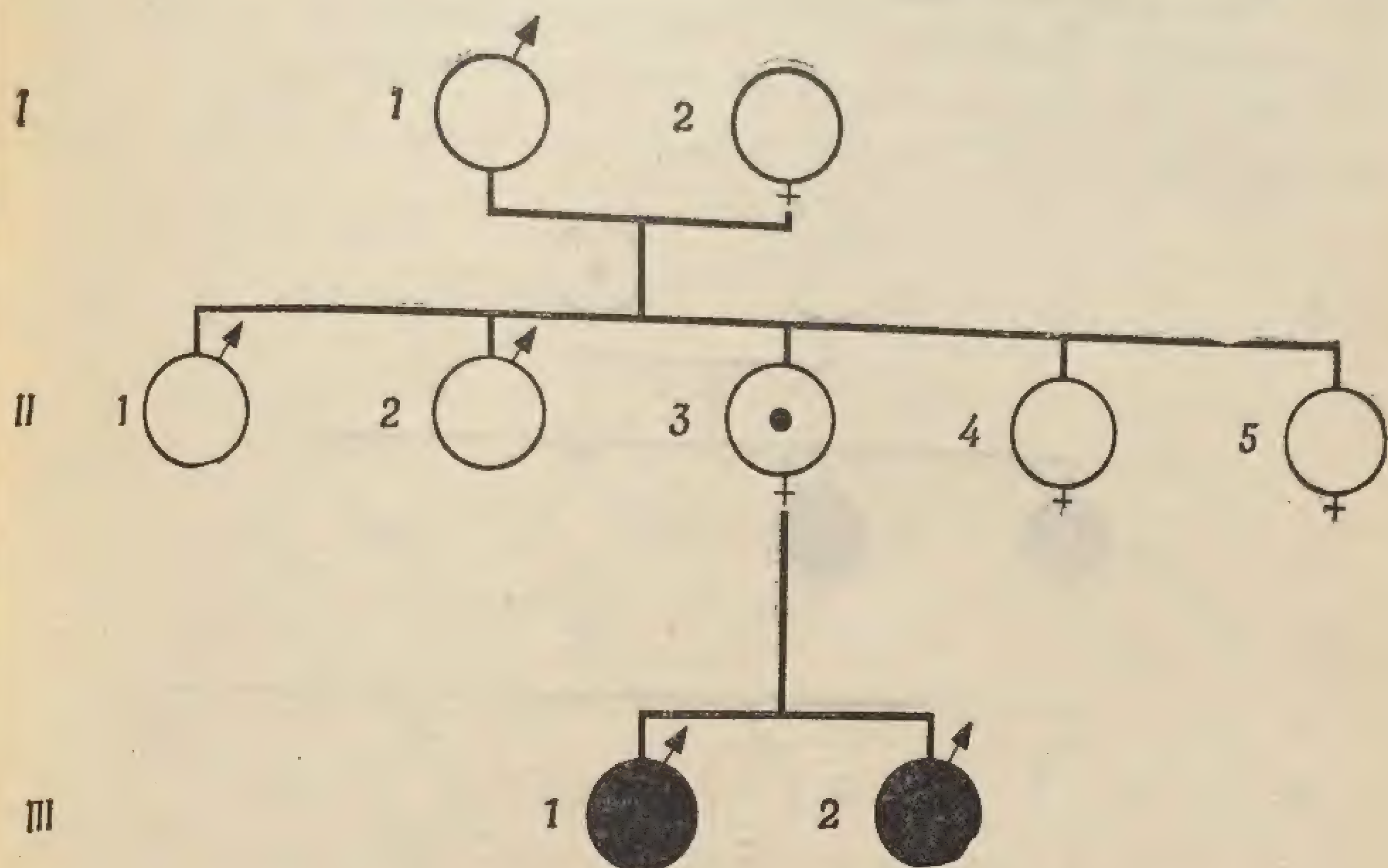


Схема 15.

приведена здесь для иллюстрации того, что сказанное выше относится только к потомкам предположительно гетерозиготной женщины, а I_2 не является таковой.

**Влияние факта рождения непораженных сыновей
у одной или нескольких сестер
на вероятность гетерозиготности другой сестры
или ее дочерей**

Выше было указано, что, хотя наличие в потомстве пораженных мужчин повлияло на вероятность гетерозиготности дочери предположительно гетерозиготной женщины, состояние сыновей их сестер не оказывает влияния на величину этой вероятности.

Однако дело обстоит иначе, когда мы рассматриваем дочерей женщины, которая может быть, а может и не быть гетерозиготной (как на схеме 13 и в следующей родословной, приведенной на схеме 16).

В поколении IV ничто не изменяет *априорную* вероятность гетерозиготности II_4 , равную $\frac{1}{2}$ (как это следует из рассуждений при анализе предшествующих родословных). Однако информация о семи непораженных сыновьях в поколении IV изменяет вероятность того, что их матери были носителями, что в свою очередь влияет

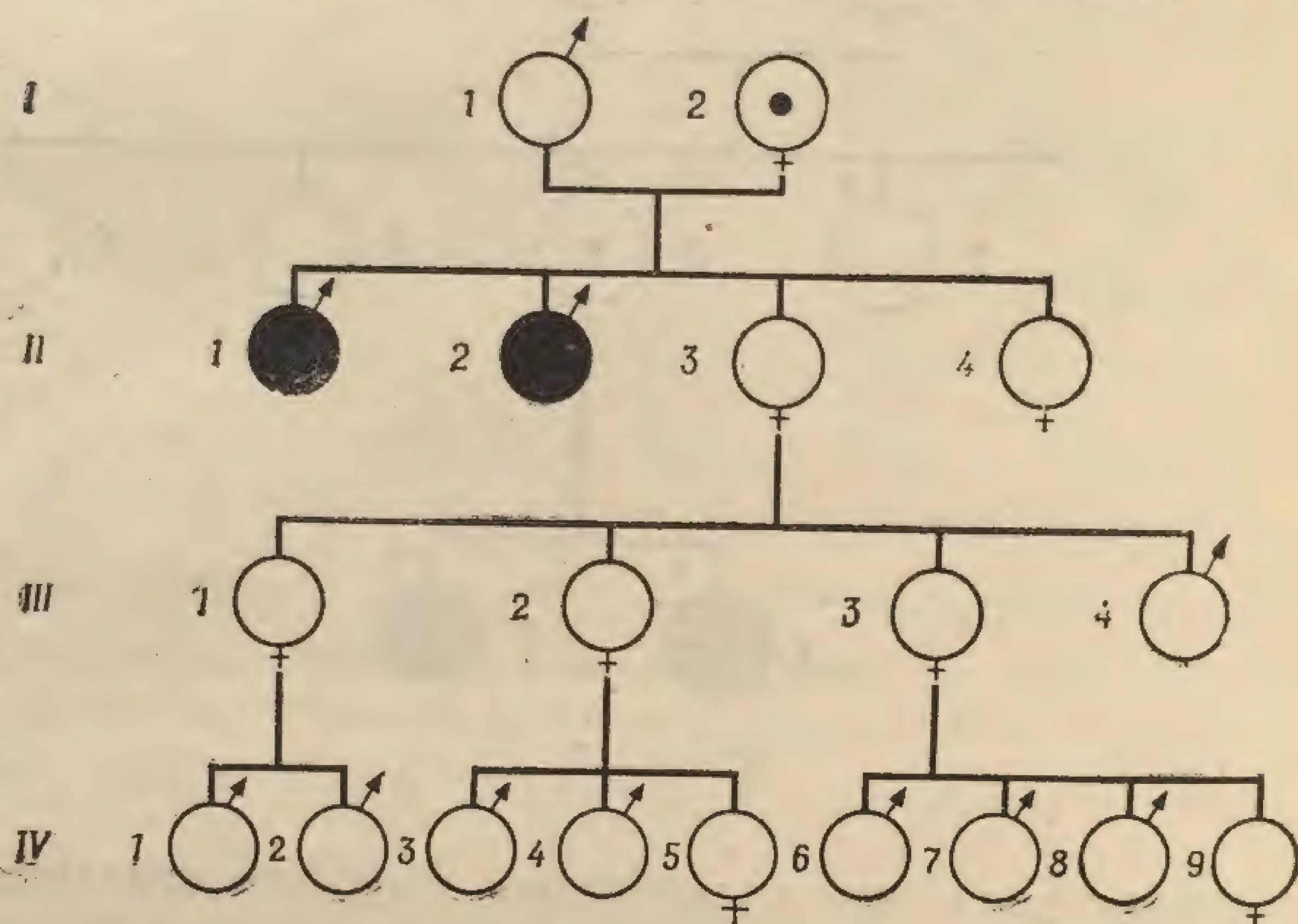


Схема 16.

на вероятность носительства для II_3 . Если бы кто-нибудь из этих сыновей или индивидуум III_4 оказались пораженными, то мы сразу идентифицировали бы их мать и II_3 как носителей.

Чтобы оценить апостериорную вероятность гетерозиготности II_3 , учитывая непораженного III_4 и всех непораженных мужчин в поколении IV, проведем следующий расчет.

$P(A)$, вероятность того, что II_3 гетерозиготна, равна $\frac{1}{2}$ (априорная вероятность);

а) что, будучи гетерозиготной, она могла иметь непораженного сына и трех дочерей, которые в свою очередь имели непораженных сыновей;

$P(A) a =$
 $P(B)$, вероятность т
 мальному алл
 ятность);
 б) что если о
 ки мужско
 женными,
 Отсюда $P(B)$
 Таким образом, апос
 II_3 гетерозиготна, состав

$a_1)$ что III_4 не поражен, равна $\frac{1}{2}$;

$a_2)$ что если III_1 получит ген $\left(\frac{1}{2}\right)$, она будет иметь непораженных сыновей, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^2$, а что она не получила ген $\left(\frac{1}{2}\right)$

$$\frac{1}{2} \times \left(\frac{1}{2}\right)^2 + \frac{1}{2} = \frac{5}{8};$$

$a_3)$ что III_2 будет иметь двух непораженных сыновей, как и для a_2 , получила она ген или нет, равна $\frac{5}{8}$;

$a_4)$ что если III_3 получила ген $\left(\frac{1}{2}\right)$, она будет иметь трех непораженных сыновей, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3$, а что она не получила ген $\left(\frac{1}{2}\right)$

$$\frac{1}{2} \times \left(\frac{1}{2}\right)^3 + \frac{1}{2} = \frac{9}{16};$$

$$a = (a_1)(a_2)(a_3)(a_4) = \frac{1}{2} \times \frac{5}{8} \times \frac{5}{8} \times \frac{9}{16} = \\ = \frac{225}{2048} \text{ (условная вероятность)}$$

$$P(A) a = \frac{1}{2} \left(\frac{225}{2048} \right) = \frac{225}{4096}.$$

$P(B)$, вероятность того, что II_3 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $\frac{1}{2}$ (априорная вероятность);

$b)$ что если она гомозиготна, то все ее потомки мужского пола должны быть непораженными, равна 1 (условная вероятность).

$$\text{Отсюда } P(B) b = \frac{1}{2}.$$

Таким образом, апостериорная вероятность того, что II_3 гетерозиготна, составляет

$$\frac{\frac{225}{4096}}{\frac{225}{4096} + \frac{1}{2}} \approx \frac{1}{10}.$$

Здесь мы видим, что данные о всех потомках мужского пола повлияли на апостериорную вероятность гетерозиготности II_3 . Однако было бы неправильно утверждать, что априорная вероятность гетерозиготности для любой дочери равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{10}$, так как информация о ее собственных сыновьях включена в расчеты. Если эта информация была использована для подсчета общей вероятности гетерозиготности дочери, то значит, она учитывается дважды.

Если желательно определить вероятность гетерозиготности для любой дочери, то необходимо сделать следующее:

1. Оценить новую апостериорную вероятность гетерозиготности II_3 без учета данных о сыновьях этой дочери.

2. Принять за априорную вероятность гетерозиготности определенной дочери $\frac{1}{2}$, умноженную на новую апостериорную вероятность гетерозиготности II_3 .

3. Произвести оценку вероятности гетерозиготности данной дочери с учетом этой априорной вероятности и числа непораженных сыновей.

Допустим, что за советом обратилась III_2 .

$P(A)$, вероятность того, что II_3 гетерозиготна, равна $\frac{1}{2}$;

a_1) что если II_3 гетерозиготна, то III_4 окажется непораженным, равна $\frac{1}{2}$;

a_2) что если II_3 гетерозиготна, то III_1 будет иметь двух непораженных сыновей, как описано выше, равна $\frac{5}{8}$;

a_3) что если II_3 гетерозиготна, то III_3 будет иметь трех непораженных сыновей, как описано выше, равна $\frac{9}{16}$.

Таким образом, $a = \left(\frac{1}{2}\right)\left(\frac{5}{8}\right)\left(\frac{9}{16}\right) = \frac{45}{256}$.

Отсюда $P(A)a = \frac{1}{2}\left(\frac{45}{256}\right)$.

$P(B)$, как и раньше
Таким образом, апостериорная
гетерозиготна, без учета
составляет

$$\frac{\frac{1}{2}\left(\frac{45}{256}\right)}{\frac{1}{2}\left(\frac{45}{256}\right) + \frac{1}{2}\left(\frac{45}{256}\right)}$$

Отсюда следующим образом
орная вероятность гетерозиготности

$P(A)$, вероятность того, что II_3 гетерозиготна, равна

$$\frac{1}{2} \times \frac{45}{301} = \frac{45}{602}$$

a) что, будучи гетерозиготной, мать имеет двух непораженных сыновей, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^2$.

$$\left(\frac{1}{2}\right)^2$$

Отсюда $P(A)a$

$P(B)$, вероятность того, что II_3 гетерозиготна, равна $\frac{1}{2}$, умноженную на новую апостериорную вероятность гетерозиготности II_3 .

мальному аллелю, равна $\frac{1}{2}$.

b) что если II_3 гетерозиготна, то III_1 будет иметь двух непораженных сыновей, как описано выше, равна $\frac{5}{8}$.

Отсюда $P(B)a$

Апостериорная вероятность гетерозиготности II_3 для III_2 составит

$$\frac{\frac{45}{2408} + \frac{45}{2408}}{\frac{45}{2408} + \frac{45}{2408} + \frac{45}{2408}}$$

Апостериорная вероятность гетерозиготности II_3 для III_2 составит

порожен, равна $\frac{1}{100}$, и рис

$P(B)$, как и раньше $= \frac{1}{2}$.

Таким образом, апостериорная вероятность того, что III_3 гетерозиготна, без учета данных о III_2 и о ее сыновьях, составляет

$$\frac{\frac{1}{2} \left(\frac{45}{256} \right)}{\frac{1}{2} \left(\frac{45}{256} \right) + \frac{1}{2}} = \frac{45}{301}.$$

Отсюда следующим образом рассчитывается апостериорная вероятность гетерозиготности III_2 .

$P(A)$, вероятность того, что III_2 гетерозиготна, равна

$$\frac{1}{2} \times \frac{45}{301} = \frac{45}{602};$$

а) что, будучи гетерозиготной, она будет иметь двух непораженных сыновей, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^2$.

$$\text{Отсюда } P(A) a = \frac{1}{4} \times \frac{45}{602} = \frac{45}{2408}.$$

$P(B)$, вероятность того, что III_2 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $\left(1 - \frac{45}{602}\right) = \frac{557}{602}$;

б) что если она гомозиготна, то ее сыновья будут непораженными, равна 1.

$$\text{Отсюда } P(B) b = \frac{557}{602}.$$

Апостериорная вероятность гетерозиготности III_2 поэтому составит

$$\frac{\frac{45}{2408}}{\frac{45}{2408} + \frac{557}{602}} = \frac{45}{2273} \approx \frac{1}{50}.$$

Априорная вероятность того, что IV_5 является носителем, равна $\frac{1}{100}$, и риск, что следующий сын III_2 будет поражен, составляет поэтому $\frac{1}{100}$.

Какой из непораженных мужчин в родословной изменяет априорную вероятность гетерозиготности данной женщины

В рассмотренных родословных было показано, что рождение непораженных сыновей у женщин, которые могут быть гетерозиготными, но не считаются предположительно гетерозиготными, влияет на априорную вероятность гетерозиготности их матерей. В свою очередь при условии, что эти матери не являются дочерьми предположительно гетерозиготных женщин, факт наличия у них непораженных сыновей будет влиять на вероятности того, что их тетки с материнской стороны гетерозиготны — при условии, что ни у одной из них не было пораженного сына.

При решении вопроса, какой из непораженных индивидуумов мужского пола влияет на величину риска при консультировании, удобно воспользоваться следующим приемом. Надо задать вопрос: «Если данный мужчина окажется пораженным, то изменит ли это апостериорную вероятность для предков женского пола лица, обратившегося за советом?» Если ответ окажется положительным, то и непораженный мужчина также изменяет искомую вероятность.

Для иллюстрации этого принципа рассмотрим в свете сказанного следующие пять родословных (схема 17).

Во всех случаях II_1 или II_2 являются и остаются предположительно гетерозиготными.

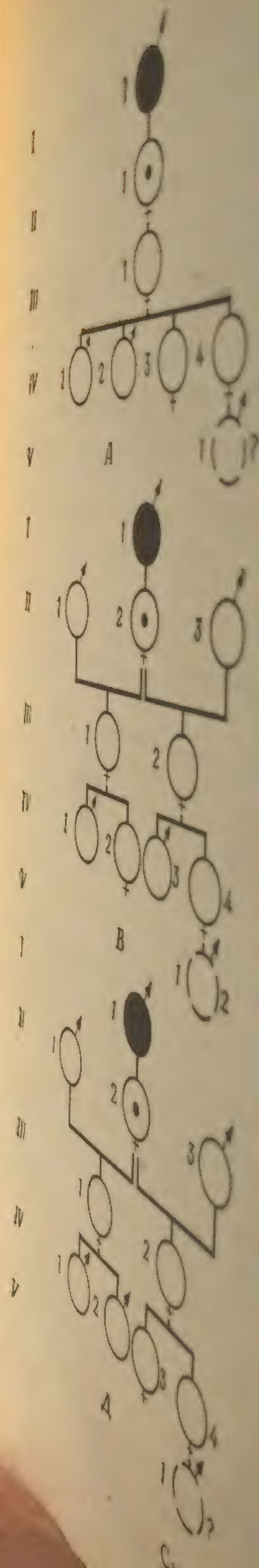
В каждом случае ставится вопрос: «Если V_1 не поражен, то изменит ли этот факт вероятность гетерозиготности женщин в поколении IV?»

Краткие ответы будут следующими:

Родословная А. Факт непораженности V_1 снижает вероятность того, что его мать, его бабушка и его тетка являются гетерозиготными носителями.

Родословные Б и В. Снижается вероятность только для матери и бабушки.

Родословные Г и Д. Факт непораженности V_1 снижает вероятность того, что его мать, бабушка и тетка являются носителями.



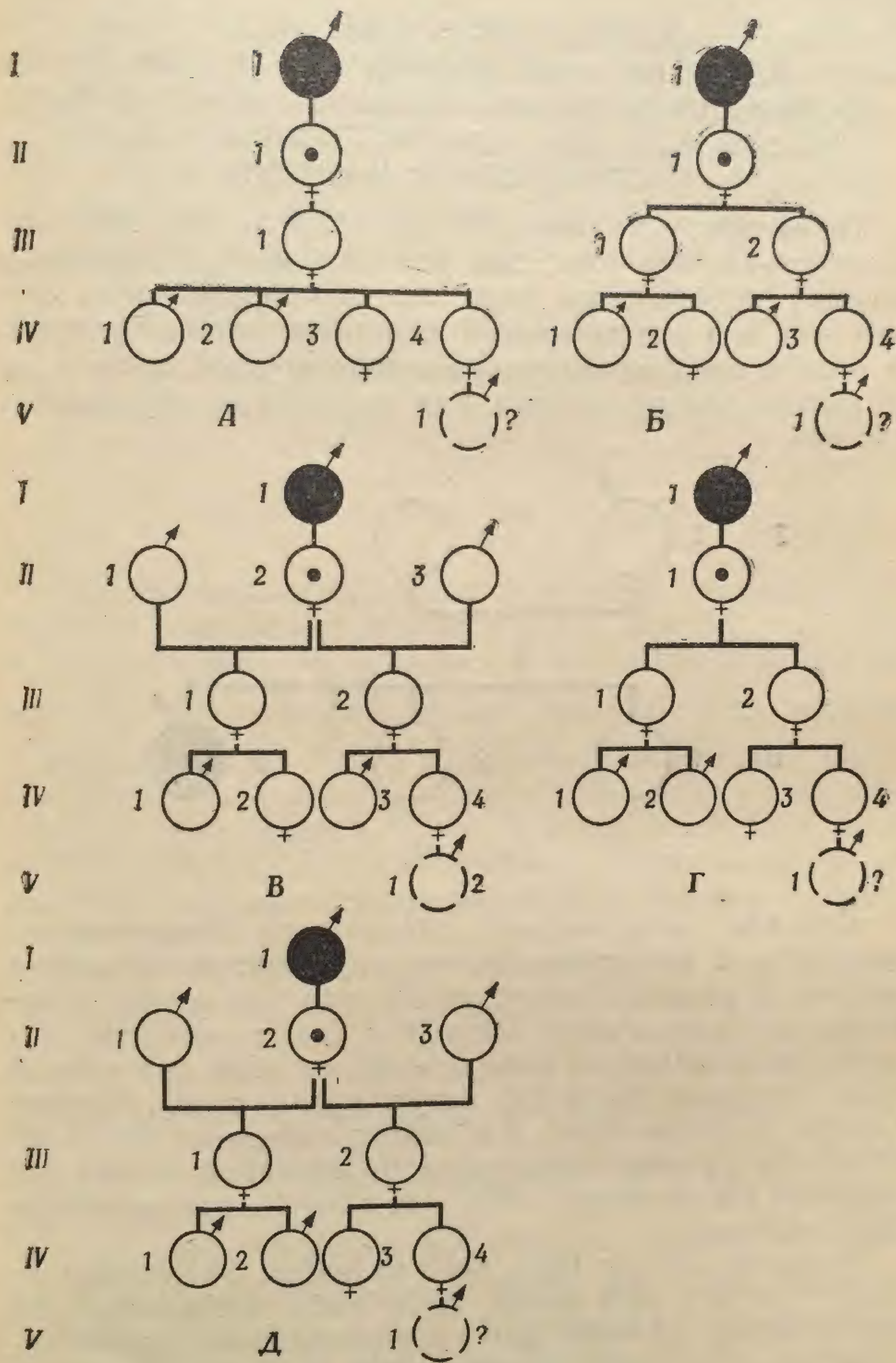


Схема 17.

ОЦЕНКА РИСКА В СЛУЧАЯХ,
КОГДА НИ ОДИН ИЗ ПРЯМЫХ ПРЕДКОВ
ПОРАЖЕННОГО ИНДИВИДУУМА НЕ МОЖЕТ БЫТЬ
ИДЕНТИФИЦИРОВАН КАК ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО
ГЕТЕРОЗИГОТНЫЙ НОСИТЕЛЬ

Такие вопросы постоянно возникают при необходимости определять риск для родственников (по боковым линиям) пораженного мальчика в спорадических случаях или для родственников женщины, которая считается первой предположительно гетерозиготной в семье на основании рождения двух или нескольких пораженных сыновей.

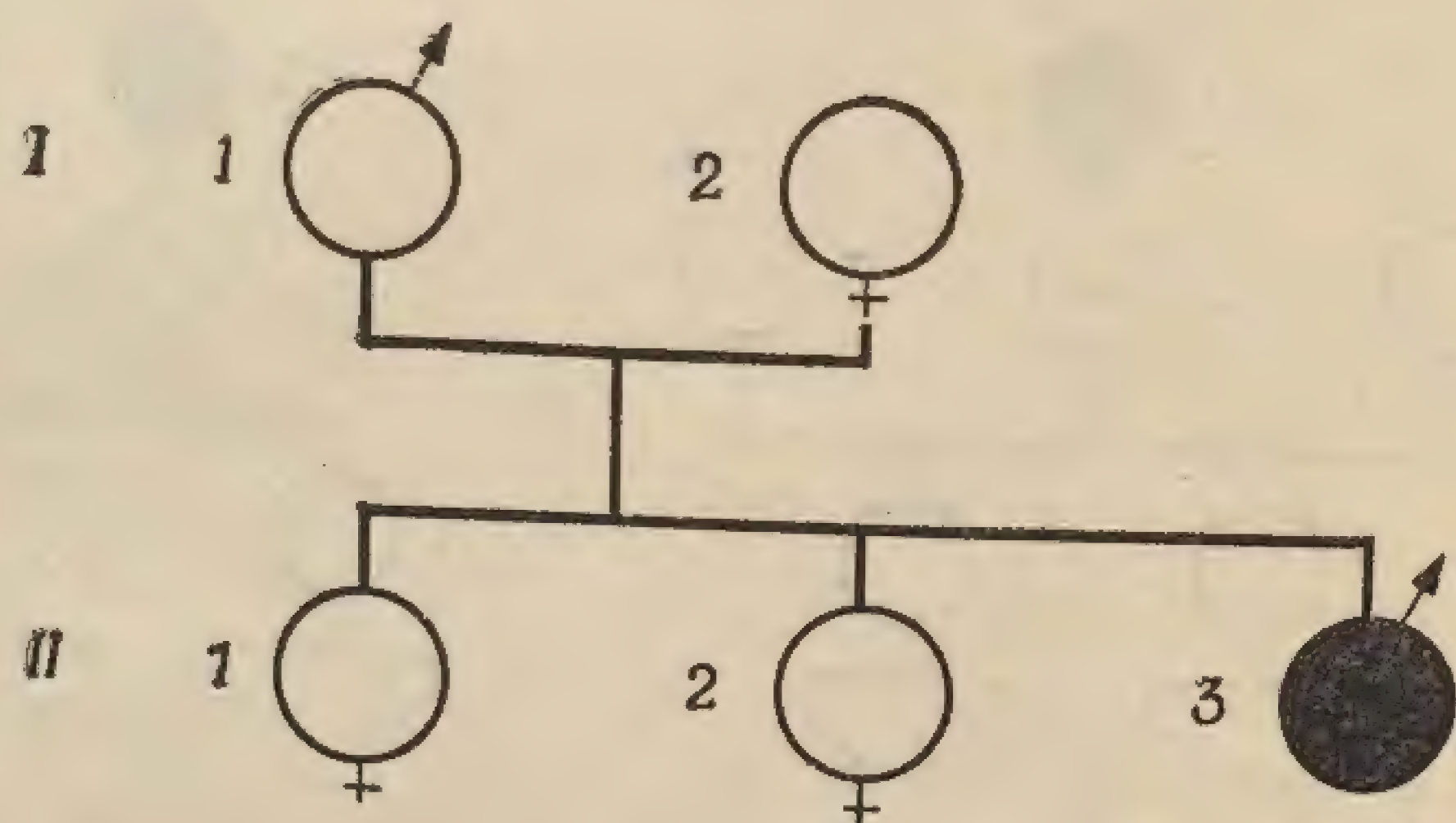


Схема 18.

Сначала необходимо рассмотреть теоретические трудности, с которыми связано определение отношения величин априорных вероятностей того, что женщина является гетерозиготным носителем (а), и того, что, будучи гомозиготной по нормальному аллелю, она (или ее муж) передала потомству новую мутацию (б). Чрезвычайную важность этого при консультировании легко показать на примере следующей родословной (схема 18) (в семье нет сведений о том, что хотя бы один мужчина был поражен).

Ясно, что II_3 мог быть либо мутантом, либо сегрегантом, т. е. его мать могла быть либо гомозиготной по нормальному аллелю, либо гетерозиготным носителем. Как уже отмечалось, доля мутантов среди всех пораженных мальчиков высока и составляет $\frac{s}{3}$.

Вероятности того, что зависят от отношения вероятности или гетерозиготной, вероятности второй мутации ма, ность гетерозиготности ма, того, что II_1 или II_2 являются, будет $\frac{1}{2} H$.

ОЦЕНКА ВЕРО, что ОПРЕДЕЛЕННЫЕ НЕ, ЯВЛЯЮТСЯ ГЕТЕРОЗИ, РЕЦЕССИВ, СЦЕПЛЕННЫХ С

Как отмечалось выше, д, борки из популяции средн, готных по генам, сцеплен, ляет $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$. Однако, ко, в спорадическом случае р, чика (или при рождении д, новей у одной матери), мы, ребенок (или мать двух с, родителей или же мутация, ринской линии.

Мы хотим определить, этих двух возможностей. Н, априорной вероятности того, мать могла быть гетерози, выражение $\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right)$. Од, спорадических случаях, то, было других пораженных и, Следовательно, формула (

ние вероятности. В зависим, стверны наши сведения о р, жем сказать, что ее отец, поражены и, стало быт, мутацию от предьд

Вероятности того, что II_1 и II_2 являются носителями, зависят от отношения вероятностей для I_2 быть гомозиготной или гетерозиготной. Абсолютная величина вероятности второй мутации низка, тогда как если вероятность гетерозиготности матери равна H , вероятность того, что II_1 или II_2 являются гетерозиготными носителями, будет $\frac{1}{2} H$.

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ТОГО,
ЧТО ОПРЕДЕЛЕННЫЕ НЕПОРАЖЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ
ЯВЛЯЮТСЯ ГЕТЕРОЗИГОТНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ
РЕЦЕССИВНЫХ ГЕНОВ,
СЦЕПЛЕННЫХ С X-ХРОМОСОМОЙ

Как отмечалось выше, для совершенно случайной выборки из популяции средняя частота женщин, гетерозиготных по генам, сцепленным с X-хромосомой, составляет $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$. Однако, когда обращаются за советом в спорадическом случае рождения пораженного мальчика (или при рождении двух и более пораженных сыновей у одной матери), мы не знаем, получил ли данный ребенок (или мать двух сыновей) новую мутацию от родителей или же мутация возникла у предков по материнской линии.

Мы хотим определить относительные вероятности этих двух возможностей. На первый взгляд для расчета априорной вероятности того, что в поколении родителей мать могла быть гетерозиготной, можно использовать выражение $\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right)$. Однако поскольку речь идет о спорадических случаях, то по определению в семье не было других пораженных индивидуумов мужского пола. Следовательно, формула $\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right)$ даст нам завышенные вероятности. В зависимости от того, насколько достоверны наши сведения о родословной матери, мы сможем сказать, что ее отец, дед, прадед и т. д. не были поражены и, стало быть, их дочери не могли получить мутацию от предыдущих поколений по отцовской линии,

хотя такие мутации вносят вклад в частоту гена в популяции и соответственно в частоту гетерозигот. Далее, чем больше непораженных братьев у матери, бабушки и т. д. в данных спорадических случаях, тем меньше вероятность того, что данный предок женского пола был гетерозиготным.

Первый аспект — рассмотрение последовательного ряда непораженных предков мужского пола — не меняет ситуации, если пораженный мужчина не оставляет потомства, т. е. если ген является летальным и $s = 1$, так что $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$ равно 4μ в каждом поколении независимо от предыдущих браков. Предки женского пола будут в среднем передавать свои гены дочерям с частотой 2μ . В свою очередь дочери будут получать новую мутацию с частотой 2μ на поколение (по μ от отца и от матери); в результате априорная вероятность гетерозиготности для дочерей будет опять 4μ .

Однако это не выполняется, когда $s < 1$ и все мужья последовательного ряда матерей и дочерей являются непораженными. Предположим, что в поколении I частота гетерозиготности женщин $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$. Из этой величины часть $\left(\frac{6\mu}{s} - 4\mu\right)$ будет обусловлена гетерозиготностью матери, а 2μ — новыми мутациями. Если вероятность гомозиготности $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$ применима к I_2 , а ее муж не был поражен, то вероятность гетерозиготности для II_2 уже другая по сравнению с матерью.

В соответствии с этими соображениями, а также с расчетами, изложенными в приложении 3, применим следующий прием.

I. Когда в отсутствие данных о пораженных предках у здоровой женщины родится пораженный сын или дочь, которая может быть мутантом, для расчета априорной вероятности гетерозиготности этой женщины используется выражение $\frac{3\mu}{s} + \mu$. Для матери этой женщины априорная вероятность должна вычисляться по формуле $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$.

II. Если о состоянии отца известно, то можно определить по формуле $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$.
Вполне возможно, что при чины риска будут несколько иными. Следует подчеркнуть, что знак окажется в генетическом априорная вероятность гетерозиготности будет всегда 4μ .
Рассмотрим теперь некоторые



Если за советом обращается человек, какова вероятность, предварительно необходимо знать частоту гетерозиготности II_2 . Предположим, что III_2 страдает гемофилией. Число s равно $\frac{1}{4}$. Подставим наши расчеты.
 $P(A)$, вероятность того, что $\frac{3\mu}{s} + \mu = 12\mu$.

II. Если о состоянии отца такой женщины ничего не известно, то можно определить априорную вероятность по формуле $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$.

Вполне возможно, что при всех этих расчетах величины риска будут несколько завышенными.

Следует подчеркнуть, что если у мужчин этот признак окажется в генетическом смысле летальным, то априорная вероятность гетерозиготности такой женщины будет всегда 4μ .

Рассмотрим теперь некоторые родословные.

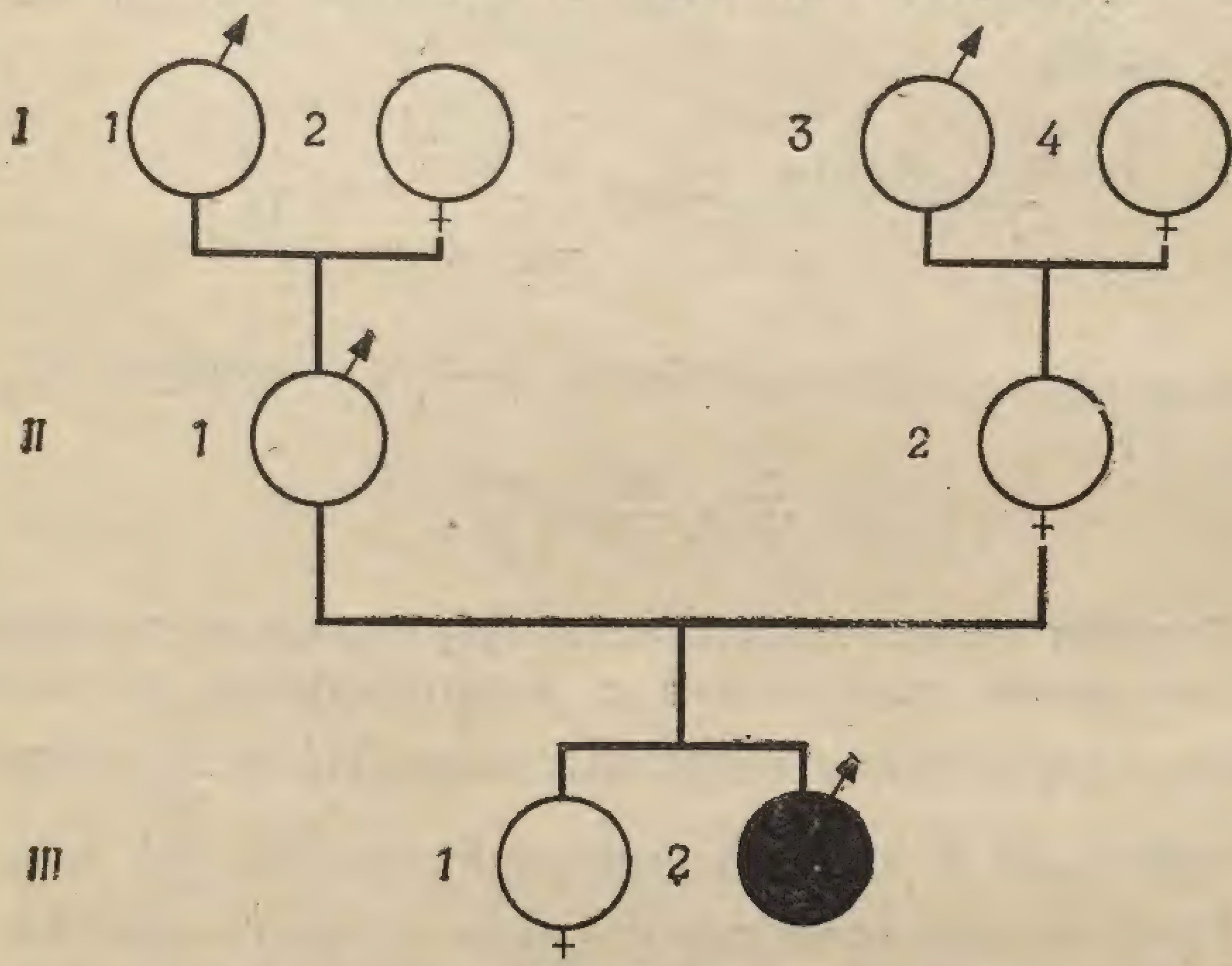


Схема 19.

Если за советом обращается III₁ (схема 19), которая хочет узнать, какова вероятность ее гетерозиготности, то предварительно необходимо оценить вероятность гетерозиготности II₂. Предположим, что пораженный мальчик (III₂) страдает гемофилией А, и мы принимаем величину s равной $\frac{1}{4}$. Подставив эту величину, мы упростим наши расчеты.

$P(A)$, вероятность того, что II₂ гетерозиготна, равна

$$\frac{3\mu}{s} + \mu = 13\mu \left(\text{если } s = \frac{1}{4} \right);$$

а) что, если II_2 гетерозиготна, III_2 будет поражен, равна $\frac{1}{2}$;

$$\text{Отсюда } P(A)a = 13\mu \times \frac{1}{2} = \frac{13\mu}{2}.$$

$P(B)$, вероятность того, что II_2 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $1 - 13\mu \approx 1$;

б) что, если II_2 гомозиготна, III_2 получит новую мутацию, равна μ .

$$\text{Отсюда } P(B)b = \mu.$$

Апостериорная вероятность гетерозиготности II_2 поэтому равна

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{\frac{13\mu}{2}}{\frac{13\mu}{2} + \mu} = \frac{13}{15}.$$

Отсюда априорная вероятность гетерозиготности III_1 составляет

$$\frac{1}{2} \times \frac{13}{15} = \frac{13}{30}.$$

Следует отметить, что если III_2 страдает летальным заболеванием, сцепленным с X-хромосомой, то апостериорная вероятность гетерозиготности II_2 будет равна $\frac{2}{3}$, а априорная вероятность гетерозиготности $III_1 = \frac{1}{3}$.

Приведенная выше родословная — самая простая. Теперь рассмотрим другую родословную, где отец женщины I_2 не был поражен (схема 20).

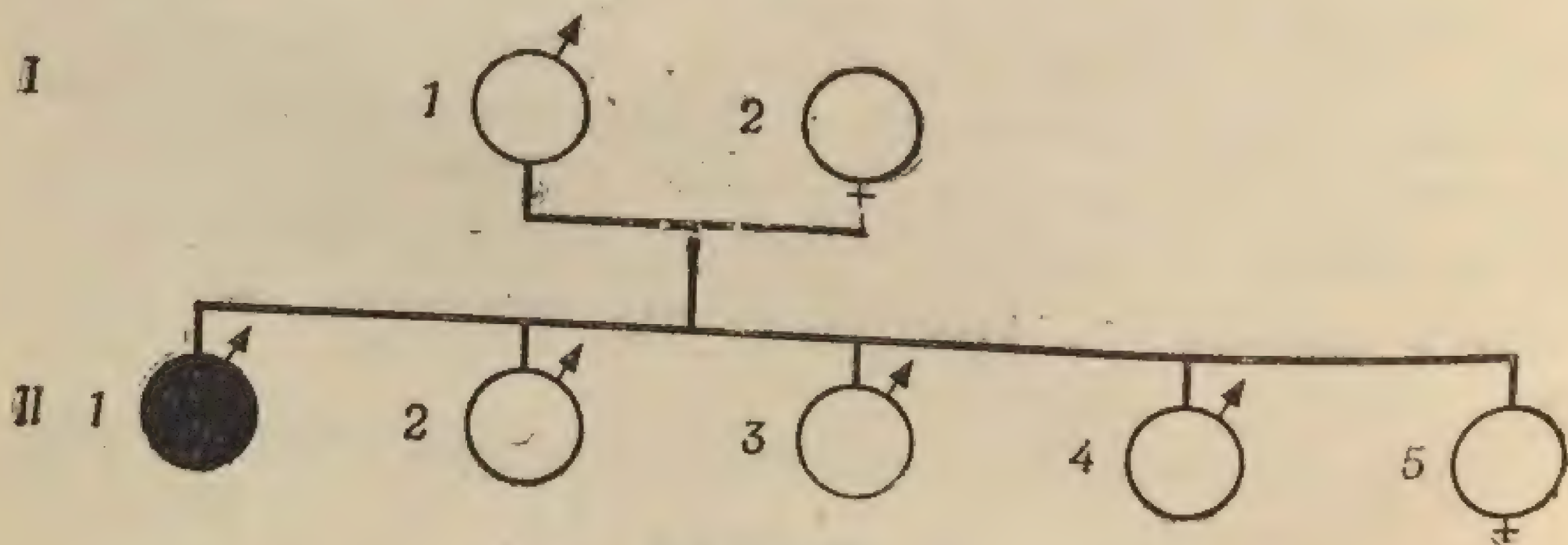


Схема 20.

Перед нами спорадический случай поражения мальчика, у которого есть три непораженных брата. Если за советом обращается Π_5 , следует начать с оценки апостериорной вероятности гетерозиготности I_2 . На эту вероятность окажет влияние число непораженных сыновей. Рождение каждого непораженного сына повышает вероятность того, что Π_1 — мутант, а не сегрегант.

$P(A)$, вероятность того, что I_2 гетерозиготна, равна

$$\frac{3\mu}{s} + \mu;$$

a_1) что если I_2 гетерозиготна, Π_1 получил вредный ген, равна $\frac{1}{2}$;

a_2) что если I_2 гетерозиготна, каждый из сыновей Π_2 — Π_4 получил нормальный ген, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3$.

$$\text{Отсюда } a = (a_1 \times a_2) = \left(\frac{1}{2}\right)^4$$

$$\text{и } P(A) a = \left(\frac{1}{2}\right)^4 \left(\frac{3\mu}{s} + \mu\right).$$

$P(B)$, вероятность того, что I_2 гомозиготна, равна

$$1 - \left(\frac{3\mu}{s} + \mu\right) \approx 1;$$

b_1) что Π_1 получил новую мутацию, равна μ ;

b_2) что Π_2 — Π_4 были нормальными, равна 1.

$$\text{Отсюда } b = (b_1 \times b_2) = \mu$$

$$\text{и } P(B) b = \mu.$$

Апостериорная вероятность того, что I_2 гетерозиготна, составит

$$\frac{P(A) a}{P(A) a + P(B) b} = \frac{\left(\frac{3\mu}{s} + \mu\right) \left(\frac{1}{2}\right)^4}{\left(\frac{3\mu}{s} + \mu\right) \left(\frac{1}{2}\right)^4 + \mu}.$$

Если $s = \frac{1}{4}$, то это выражение равно $\frac{13}{29}$. Априорная вероятность гетерозиготности Π_5 составит $\frac{13}{58}$.

Можно начать расчеты с априорной вероятности того, что мать II_5 гетерозиготна, равной $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$; однако этот путь более продолжительный. К тому же при таком расчете можно потерять логическую нить. Если речь идет о летальном признаке ($s = 1$), эти величины будут соответственно равны $\frac{1}{5}$ и $\frac{1}{10}$.

Рассмотрим следующую родословную, где прослеживается влияние факта рождения непораженных братьев на вероятность гетерозиготности матери пораженного мальчика в спорадическом случае (схема 21).

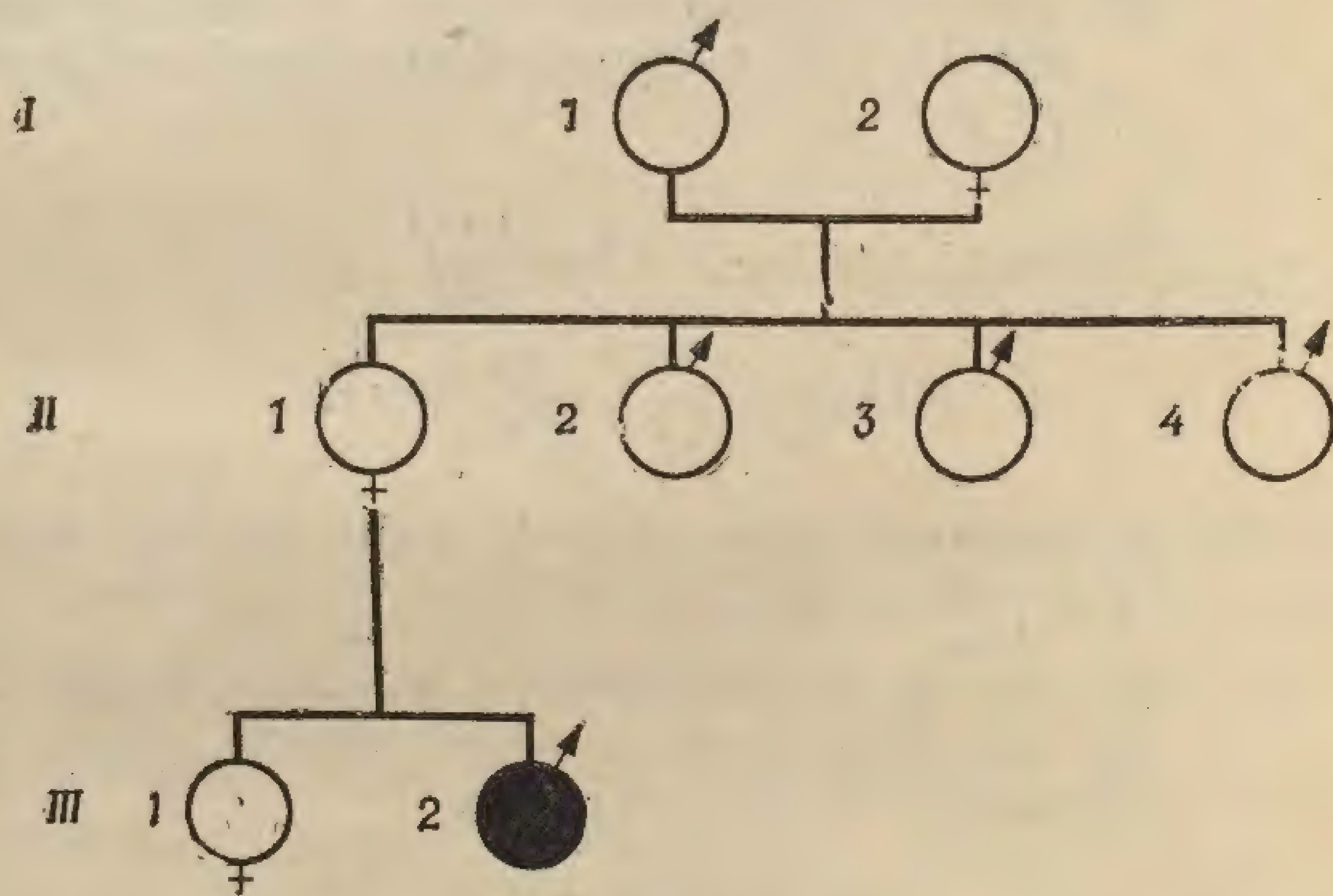


Схема 21.

II_1 может быть гомозиготной или гетерозиготной. Для нее есть две возможности стать гетерозиготной. Либо она является мутантной гетерозиготой, и тогда можно почти с уверенностью сказать, что три ее брата должны быть здоровыми. Либо же она представляет собой сегрегантную гетерозиготу, и если она получила ген от своей матери, то условная вероятность рождения трех здоровых братьев составит $\left(\frac{1}{2}\right)^3$.

Априорная вероятность гетерозиготности II_1 равна $\frac{3\mu}{s} + \mu$. Вероятность того, что она является мутантной гетерозиготой, равна 2μ (вероятность, что она получила новую мутацию от одного из родителей). Поэтому вероятность того, что II_1 является сегрегантной гетерозиготой, равна $\frac{3\mu}{s} + \mu - 2\mu = \frac{3\mu}{s} - \mu$. Отсюда

$P(A)a$, вероятность того, что II_1 сегрегантная гетерозигота, равна $\frac{3\mu}{s} - \mu$;

a_1) что, будучи сегрегантной гетерозиготой, она могла иметь трех непораженных братьев, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3$;

a_2) что, будучи сегрегантной гетерозиготой, она передала аномальный ген сыну III_2 , равна $\frac{1}{2}$.

Отсюда $P(A)a = \left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right)^4$.

$P(B)$, вероятность того, что II_1 — мутантная гетерозигота, равна 2μ ;

b_1) что, будучи мутантной гетерозиготой, она могла иметь трех нормальных братьев, равна $(1 - \mu)^3 \approx 1$;

b_2) что, будучи гетерозиготой, она передала ген дочери III_1 , равна $\frac{1}{2}$.

Отсюда $b = (b_1 \times b_2) = \frac{1}{2}$

и $P(B)b = 2\mu \left(\frac{1}{2}\right) = \mu$.

$P(C)$, вероятность того, что II_1 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $1 - \left(\frac{3\mu}{s} + \mu\right) \approx 1$;

c_1) что, будучи гомозиготной, она могла иметь трех непораженных братьев, равна 1;

c_2) что, будучи гомозиготной, она передала новую мутацию дочери III_1 , равна μ .

Отсюда $c = (c_1 \times c_2) = \mu$

и $P(C)c = \mu$.

Таким образом, вероятность того, что II_1 гетерозиготна, равна

$$\frac{P(A)a + P(B)b}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} = \frac{\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right)^4 + \mu}{\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right)^4 + \mu + \mu}.$$

Далее, если $s = \frac{1}{4}$, то результат будет равен $\frac{27}{43}$ и априорная вероятность гетерозиготности III_1 будет равна $\frac{1}{2} \times \frac{27}{43} \approx \frac{1}{3}$.

Более сложные примеры для спорадических случаев с учетом непораженных братьев и дядей с материнской стороны рассмотрены в приложении 3.

Трудности, возникающие в связи с невозможностью точно установить, является ли предположительно гетерозиготная женщина сегрегантом или мутантом

Эту проблему, о которой было упомянуто на стр. 129, рассмотрим сначала на примере простой родословной (схема 22). Допустим, что за советом обратились III_2 или IV_3 ; III_1 предположительно гетерозиготна.

Есть три возможных объяснения этой родословной.

1. II_1 была гетерозиготна и III_1 является сегрегантной гетерозиготой. В этом случае вероятность гетерозиготности III_2 будет $\frac{1}{2}$.

2. II_1 гомозиготна по нормальному аллелю, а III_1 получила новую мутацию от отца или матери.

3. III_1 гомозиготна по нормальному аллелю, но оба ее сына получили новую мутацию.

Эта последняя вероятность (равная μ^2) настолько мала, что ею можно пренебречь. Мы должны рассмотреть гипотезы 1 и 2, и потому начнем с II_1 .

$P(A)$, вероятность того, что II_1 гетерозиготна, равна $\frac{3\mu}{s} + \mu$;

а) что она передала ген дочери III_1 , равна $\frac{1}{2}$.

Отсюда $P(A)a = \left(\frac{3\mu}{s} + \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right)$.

$P(B)$, вероятность того, что II_1 гомозиготна по нормальному аллелю, равна 1;
 б) что III_1 получила новую мутацию от отца или от матери, равна 2μ .
 Отсюда $P(B)b = 2\mu$.

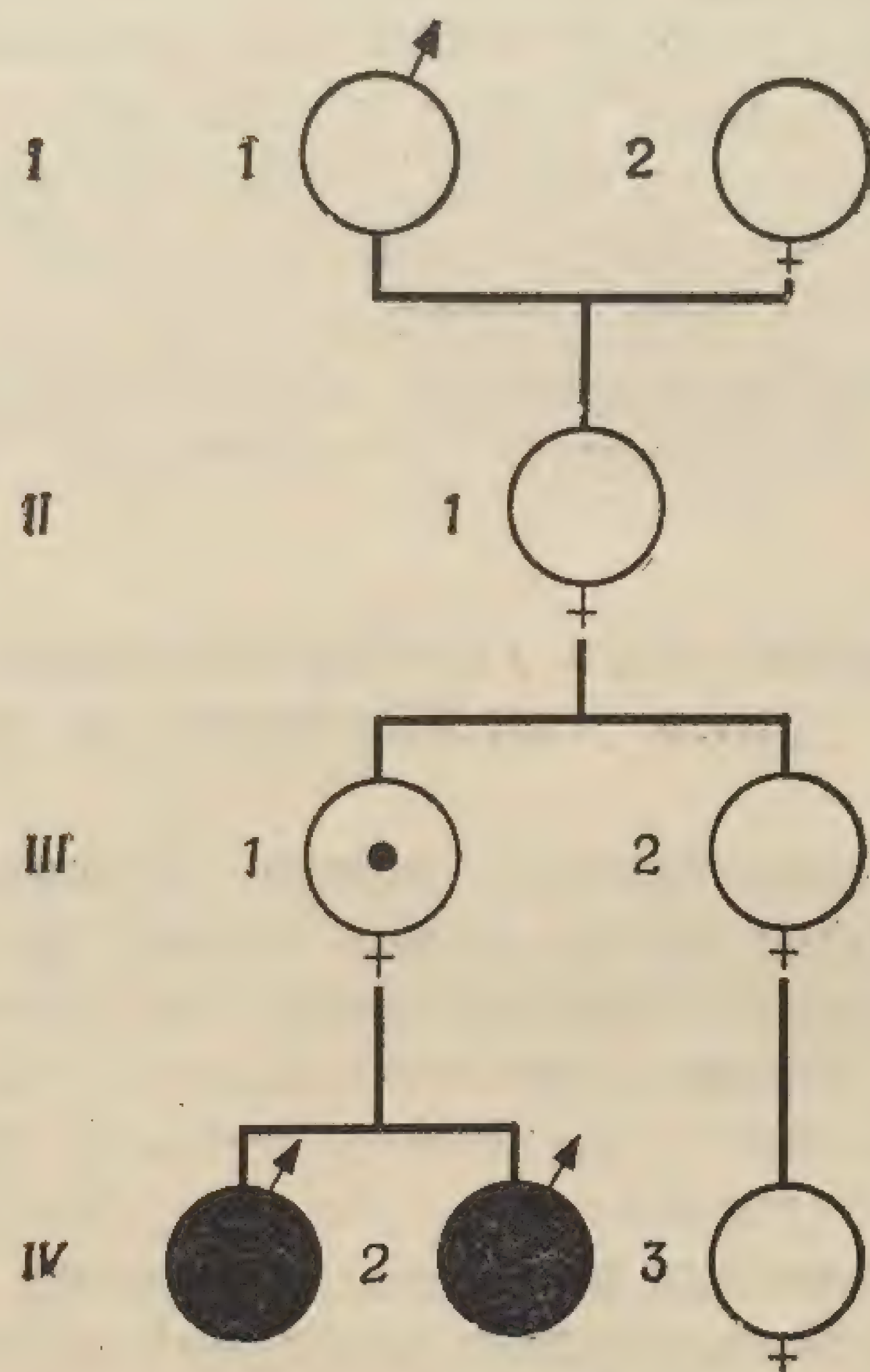


Схема 22.

Таким образом, апостериорная вероятность того, что II_1 гетерозиготна, составляет

$$\frac{\left(\frac{3\mu}{s} + \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right)}{\left(\frac{3\mu}{s} + \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right) + 2\mu} = \frac{\left(\frac{3}{s} + 1\right)\left(\frac{1}{2}\right)}{\left(\frac{3}{s} + 1\right)\left(\frac{1}{2}\right) + 2}.$$

Если $s = 1$, то в результате получим $\frac{1}{2}$, а если $s = \frac{1}{4}$, то получим $\frac{13}{17}$. Априорная вероятность того, что III_2

гетерозиготна, соответственно равна $\frac{1}{4}$ или $\frac{13}{34}$ в зависимости от величины s . Априорная вероятность гетерозиготности для IV_3 равна соответственно $\frac{1}{8}$ или $\frac{13}{68} \left(\approx \frac{1}{5} \right)$.

Следует отметить, что в спорадическом случае, если речь идет о пораженном мальчике, вероятность получения им новой мутации равна μ , так как к нему переходит только одна материнская X-хромосома; если же рассматривается вероятность быть мутантной гетерозиготой для женщины, то она составляет 2μ , так как существует одинаковая вероятность возникновения новой мутации (μ) в материнской и отцовской X-хромосомах.

ВЫЯВЛЕНИЕ ЖЕНЩИН — ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ РЕЦЕССИВНЫХ ГЕНОВ, СЦЕПЛЕННЫХ С X-ХРОМОСОМОЙ

Если есть возможность точно установить гетерозиготность женщины по тому или иному рецессивному гену, сцепленному с X-хромосомой, то генетическое консультирование значительно упрощается. В таком случае можно практически установить генотип любой женщины, которая обращается за советом. Так обстоит дело при консультировании в случаях синдрома Хантера (если имеется достаточно хорошо оснащенная лаборатория) и в случае синдрома Найхана.

Это также относится к большинству женщин, гетерозиготных по гену, определяющему синдром Лоу; даже в отсутствие явных признаков катаракты исследование с помощью щелевой лампы позволяет обнаружить помутнения в хрусталике. У многих женщин, гетерозиготных носителей гена, вызывающего *osteogenesis imperfecta*, часто можно видеть на зубах чередующиеся участки нормальной и пораженной эмали. Большой процент женщин — носителей такой сцепленной с X-хромосомой аномалии, как ангидротическая эктодермальная дисплазия, выявляют по недоразвитию некоторых зубов и локальному отсутствию потовых желез.

При устойчивом к вазопрессину (нефрогенном) несахарном диабете удельный вес мочи у гетерозиготных но-

сителей соответствующего гена, однако это не является нормой. Мы не располагаем данными о времени наступления болезни (или ее отсутствия), что является очень редким, что является нормой. У некоторых женщин — носителей гена, как пигментные пятна, были обнаружены некоторые признаки, однако существующие. Пока неясно, от чего зависит проявление признака. С носителей тромбоцитопении, боцитов понижено. В сл достаточность фактора чивость уровня антигенов и перекрывание показателей индивидуумов не эти тесты для идентификации болезни Кристианса-Мюффелля типа В) у некоторых носителей симптомов, но бывает резко пониженные значения вероятностной гемофилии и при консультации гематолога. У женщин, гетерозиготных по гену, определяющему синдром Лоу, уровень активности фермента в среднем выше, чем в носителях этого фермента, мы можем определить, что данная женщина является носителем соответствующего гена.

сителей соответствующего гена в среднем ниже, чем в норме, однако это не всегда бывает четко выражено. Мы не располагаем достаточно большим количеством соответствующих данных (и маловероятно, что мы их в ближайшее время накопим, так как заболевание относится к очень редким), чтобы определить численную вероятность того, что та или иная женщина является носителем данного гена. У некоторых женщин — носителей гена болезни Фабри обнаруживается помутнение роговицы. Неизвестно, насколько постоянно встречается этот признак. У женщин — носителей таких сцепленных с полом признаков, как пигментный ретинит и глазной альбинизм, были обнаружены некоторые изменения глазного дна, однако существующие данные весьма противоречивы. Пока неясно, от чего зависят эти противоречия — от мастерства исследователя или от реальной вариабельности проявления признака. Сообщалось, что у женщин — носителей тромбоцитопении Вискота — Олдрича число тромбоцитов понижено. В случае классической гемофилии (недостаточность фактора VIII; гемофилия типа А) изменчивость уровня антигемофильного глобулина во времени и перекрывание показателей у носителей и нормальных индивидуумов не дает возможности использовать эти тесты для идентификации гетерозиготных носителей. При болезни Кристмаса (недостаточность фактора IX; гемофилия типа В) у некоторых женщин наблюдаются незначительные симптомы, а у непораженных гетерозиготных носителей уровень этого фактора свертывания в крови бывает резко пониженным. Однако определить численные значения вероятности невозможно. При классической гемофилии и при болезни Кристмаса необходима консультация гематолога.

У женщин, гетерозиготных по сцепленным с X-хромосомой генам мышечной дистрофии (Беккера и Дюшена), уровень активности креатинкиназы в сыворотке крови в среднем выше, чем в норме. Хотя распределения активности этого фермента в значительной мере перекрываются, мы можем определить численное значение вероятности того, что данная женщина является гетерозиготным носителем соответствующего гена.

Доминантные признаки, сцепленные с X-хромосомой

Как уже отмечалось, в некоторых случаях удастся выявить гетерозиготность женщин по сцепленным с X-хромосомой генам, которые вызывают заболевания у мужчин. Число женщин, у которых такой признак обнаруживается, варьирует в зависимости от характера патологии, а для одного и того же заболевания — от семьи к семье. Пожалуй, единственным сцепленным с полом заболеванием, при котором гетерозиготные женщины оказываются, как правило, пораженными, является гипофосфатемия, или рахит, вызванный недостаточностью витамина D, но возможно, что это относится и к остеодистрофии Олбрайта. В тех случаях, когда ген, сцепленный с X-хромосомой, проявляется как у гетерозиготных женщин, так и у гемизиготных мужчин, консультирование не представляет трудности.

В браке пораженного мужчины с непораженной женщиной будут поражены все дочери, но здоровы все сыновья. В браке пораженной женщины с непораженным мужчиной будут поражены в среднем половина дочерей и половина сыновей.

ПРИЗНАКИ, КОНТРОЛИРУЕМЫЕ РЕЦЕССИВНЫМИ

Признаки, контролируемые рецессивными генами, проявляются у гомозиготных по соответствующему гену. Индивидум может быть гомозиготным, если он получил мутантный аллель от обоих родителей. Как и в случае аутосомных признаков, рецессивный признак проявляется только в том случае, если в каждом локусе. Рецессивный признак обозначается строчной буквой (например, *aa*) — прописной буквой (например, *AA*) — доминантный.

ТИПЫ

В табл. 3 приведены возможные генотипы и фенотипы потомства, получаемого от брака между индивидом с доминантным признаком (*AA*) и индивидом с рецессивным признаком (*aa*). Нетрудно заметить, что в браке такого типа из четырех детей окажется непораженными только те, которые получили от рецессивного родителя доминантный аллель (*Aa*), равная доля которых составляет половину от общего числа детей. Поэтому, если в семье, где хотя бы один из родителей поражен, наблюдается хотя бы один непораженный ребенок, это является указанием на то, что оба родителя являются гетерозиготными, что относится к аутосомным признакам, контролируемым рецессивными генами.

ГЛАВА VI





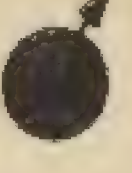

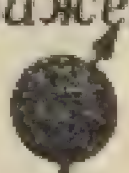





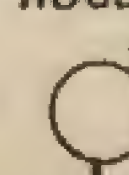


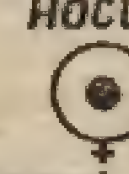
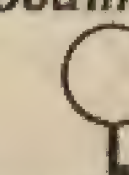
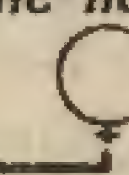
ПРИЗНАКИ, КОНТРОЛИРУЕМЫЕ АУТОСОМНЫМИ РЕЦЕССИВНЫМИ ГЕНАМИ

Признаки, контролируемые аутосомными рецессивными генами, проявляются только у индивидуумов, гомозиготных по соответствующему мутантному гену. Индивидуум может быть гомозиготным только в том случае, если он получил мутантный ген от каждого из родителей. Как и в случае аутосомных доминантных генов, предполагается существование только двух возможных аллелей в каждом локусе. Рecessивный ген обозначается строчной буквой (например, a), «нормальный» (т. е. доминантный) — прописной буквой (A).

ТИПЫ БРАКОВ

В табл. 3 приведены возможные типы браков, а также генотипы и фенотипы потомства супругов с генотипами AA , Aa и aa . Нетрудно заметить, что пораженное потомство возможно лишь при браках типа 1, 2 и 3. Из них чаще всего встречаются браки типа 3 ($Aa \times Aa$). Следует отметить, что в браке такого типа в среднем только один из четырех детей окажется пораженным, а две трети непораженных будут гетерозиготными носителями (табл. 3, тип 3). Поэтому вероятность того, что непораженный sibс рецессивного гомозиготного индивидуума гетерозиготен (Aa), равна $\frac{2}{3}$. Это имеет значение при оценке риска, но является лишь приближением, так как утверждение о том, что $\frac{2}{3}$ всех непораженных потомков гетерозиготны, относится к потомству всех браков, в которых гетерозиготны оба родителя, а не только тех браков, где хотя бы один из партнеров поражен.

Таблица 3

Типы брака	Типы и соотношения потомства (в процентах)		
	Аа Непораженный гомозиготы (не-носители)  	Аа Непораженные гетерозиготы (носители)  	аа Пораженные гомозиготы  
1 аа × аа Пораженный × Пораженный  	0	0	1
2 Аа × аа Непораженный носитель × Пораженный  	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
3 Аа × Аа (Непораженный носитель) × (Непораженный носитель)  	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
4 АА × аа (Непораженный не-носитель) × (Пораженный)  	0	1	0
5 АА × Аа (Непораженный) × (Непораженный носитель)  	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
6 АА × АА (Непораженный не-носитель) × (Непораженный не-носитель)  	1	0	0

Браки типа 4 возможны лишь в том случае, если данный рецессивный ген вызывает не очень серьезную патологию, что позволяет таким пораженным вступать в брак и иметь детей. Важно, однако, отметить, что в этих случаях все потомство будет состоять из гетерозиготных носителей (Аа). Иногда пораженный может вступить в брак с носителем (тип. 2). Браки типа 1 крайне редки. Исключение представляют довольно частые браки между глухонемыми, которые могут оказаться гомозиготными по одному и тому же рецессивному гену.

АВТОСОМНОЕ
НЕКОТОРЫЕ РЕЦЕССИВНЫЕ

Ряд особенностей, деляемых рецессивными дико-генетического ко- шинство таких пора- лых, так что лишь не- мизигот оставляет по- причин того, что браки тельно редко. Во-втор сивным генам практи- гены имеют постоянну- роятность того, что об- значительно возрастает (или общих предков), родстве; вероятность э- В-четвертых, при ряде гетерозиготного носите- лить вероятность его го-

НЕКОТОРЫЕ АС- РЕЦЕССИВНЫЕ

Если «нормальный» а имеют равновесные то можно ожидать сл- генотипов в популяции = $p^2 : 2pq : q^2$. Мы зна- нимо к популяции ново- вступающих в брак, до- тельно меньше из-за тя- стога гомозигот всегда метного отбора не про- мала, а р приближает- можно считать равной Равновесие между ром выражается фор- стога мутаций на

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ РЕЦЕССИВНЫХ ГЕНОВ

Ряд особенностей, характерных для признаков, определяемых рецессивными генами, имеет значение для медико-генетического консультирования. Во-первых, большинство таких поражений относится к категории тяжелых, так что лишь незначительная доля пораженных гомозигот оставляет потомство. В этом кроется одна из причин того, что браки типа 1, 2 и 4 встречаются сравнительно редко. Во-вторых, гомозиготы по редким рецессивным генам практически всегда поражены, т. е. эти гены имеют *постоянную пенетрантность*. В-третьих, вероятность того, что оба супруга несут идентичные гены, значительно возрастает, если они имеют общего предка (или общих предков), т. е. если они состоят в кровном родстве; вероятность эта тем выше, чем ближе родство. В-четвертых, при ряде заболеваний удастся обнаружить гетерозиготного носителя или по крайней мере определить вероятность его гетерозиготности.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЦЕССИВНЫХ ГЕНОВ В ПОПУЛЯЦИИ

Если «нормальный» аллель A и его вредный рецессив a имеют равновесные частоты p и q (соответственно), то можно ожидать следующего распределения частот генотипов в популяции новорожденных: $AA : Aa : aa = p^2 : 2pq : q^2$. Мы знаем, что это распределение применимо к популяции новорожденных; в популяции же лиц, вступающих в брак, доля рецессивных гомозигот значительно меньше из-за тяжести поражения. Поскольку частота гомозигот всегда низкая, а против гетерозигот заметного отбора не происходит, то частоту гетерозигот можно считать равной $2pq$. Так как величина q очень мала, а p приблизительно равна 1, то это выражение можно приравнять к $2q$, а q можно определить путем извлечения квадратного корня из частоты признака (q^2).

Равновесие между мутационным процессом и отбором выражается формулой $\mu = sq^2$ (гл. II), где μ — частота мутаций на гамету на поколение, s — снижение

плодовитости пораженных индивидуумов (считая, что при полном бесплодии $s = 1$), а q — частота данного гена. Если, как это часто бывает, пораженные индивидуумы не оставляют потомства ($s = 1$), то $\mu = q^2$, т. е. частота мутирования равна частоте признака. Однако по ряду причин это равновесие не в такой мере приложимо к рецессивным генам, как к аутосомным доминантным или к генам, сцепленным с X-хромосомой. Это связано прежде всего с тем, что в основу данного равновесия положено допущение об одинаковой относительной плодовитости гетерозигот и нормальных гомозигот. А между тем если относительная плодовитость гетерозигот Aa хоть не намного больше или меньше, чем AA , то, поскольку численность индивидуумов Aa значительно выше, чем aa , действие этого фактора заметно сказывается на частоте гена, так что для поддержания частот данного гена и гомозигот на постоянном уровне требуется более низкая или более высокая частота мутирования.

Кроме того, равновесие частот гена и признака в значительной мере зависит от степени инбридинга в популяции и от ее эффективного размера. Если в составе популяции многие индивидуумы имеют общих предков в предыдущем или более ранних поколениях, то в такой популяции будет возникать больше гомозигот и больше генов будет подвержено отбору.

СПОРАДИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Первые пораженные дети в большинстве случаев рождаются у непораженных родителей, т. е. при благополучных родословных. Теоретически можно рассуждать так: гетерозиготный индивидуум мог вступить в брак с партнером, гомозиготным по нормальному аллелю, но передавшим мутацию. В результате может родиться пораженный гомозиготный ребенок. Однако суммарная вероятность этих событий настолько мала, что ею можно пренебречь, и если у непораженных родителей рождается пораженный ребенок, то можно с большой долей вероятности предположить, что перед нами брак двух гетерозигот.

АУТОСОМНЫЕ
Приблизительная д
мов, гомозиготных по
 $\frac{sq}{sq+1}$ ОЦ

Как в случае призна
доминантными генами
мосомой, для прогноза
очередь установить тип
ков, в которых рождаю
ки между индивидуума
раженными (тип 3). Е
брака можно лишь по
бенка.

БРАК МЕЖДУ ДВУМ

Такой тип брака (Aa
вании рождения у неп
ного ребенка (или неск
вероятность рождения
составляет $\frac{1}{4}$. Эта вер

родства родителей.
Если один из таких
 Aa) вступит в брак с д
в родстве ни с ним, ни
роятность того, что вто
тавляет $2rq \approx 2q$ и q в
чину. Так, даже если q
рождения пораженного
 $\frac{1}{4} \times \frac{1}{50} = \frac{1}{200}$. Ситуац
партнерами имеется кр
зано ниже.

БРАК ПОРАЖЕННОГО

НЕ СОСТОЯЩ
Если пораженный ин
пораженным партнером
то последний почти

Приблизительная доля мутантов среди индивидуумов, гомозиготных по рецессивным генам, составляет

$$\frac{sq}{sq + 1}.$$

ОЦЕНКА РИСКА

Как в случае признаков, определяемых аутосомными доминантными генами и генами, сцепленными с X-хромосомой, для прогноза потомства необходимо в первую очередь установить тип брака. Большинство всех браков, в которых рождаются пораженные дети, — это браки между индивидуумами с генотипами Aa , т. е. непораженными (тип 3). В таком случае установить тип брака можно лишь *после* рождения пораженного ребенка.

БРАК МЕЖДУ ДВУМЯ ГЕТЕРОЗИГОТАМИ — $Aa \times Aa$

Такой тип брака ($Aa \times Aa$) устанавливается на основании рождения у непораженных родителей пораженного ребенка (или нескольких таких детей) (табл. 3); вероятность рождения следующего пораженного ребенка составляет $\frac{1}{4}$. Эта вероятность не зависит от степени родства родителей.

Если один из таких супругов (который должен быть Aa) вступит в брак с другим партнером, не состоящим в родстве ни с ним, ни с его первым партнером, то вероятность того, что второй партнер гетерозиготен, составляет $2pq \approx 2q$ и q всегда представляет малую величину. Так, даже если $q^2 = \frac{1}{10\,000}$, то $2q = \frac{1}{50}$, и риск рождения пораженного первого ребенка будет равен $\frac{1}{4} \times \frac{1}{50} = \frac{1}{200}$. Ситуация усложняется, если между партнерами имеется кровное родство, о чем будет сказано ниже.

БРАК ПОРАЖЕННОГО ИНДИВИДУУМА С ПАРТНЕРОМ, НЕ СОСТОЯЩИМ С НИМ В РОДСТВЕ

Если пораженный индивидуум вступает в брак с непораженным партнером, не состоящим с ним в родстве, то последний почти всегда имеет генотип AA (тип 4);

все дети в этом браке будут непораженными, но все будут носителями (Aa). Очень редко (с частотой $2q$) партнер может оказаться гетерозиготным носителем Aa (брак типа 2); тогда половина потомства будет поражена. Если за советом по прогнозу потомства обращается пораженный индивидуум, состоящий в браке с непораженным, то риск для первого ребенка можно оценить как $\frac{1}{2}(2q) = q$. Разумеется, если в браке пораженного индивидуума с непораженным уже родился один пораженный ребенок, то можно предположить, что непораженный партнер является гетерозиготным носителем (брак типа 2). В этом случае риск для каждого последующего ребенка составляет $\frac{1}{2}$, причем все непораженные дети будут гетерозиготными носителями.

Если в брак вступают два пораженных гомозиготных партнера (брак типа 1), то при условии, что речь идет об аллельных генах, все дети окажутся пораженными. Однако при таких, например, поражениях, как глухонмота и, по-видимому, также рецессивный альбинизм, известны различные рецессивные гены, которые определяют трудно различимые заболевания. В этом случае, т. е. при гомозиготности супругов по неаллельным генам, все дети могут оказаться непораженными.

БРАКИ РОДСТВЕННИКОВ ПОРАЖЕННЫХ ИНДИВИДУУМОВ С ПАРТНЕРАМИ, НЕ СОСТОЯЩИМИ С НИМИ В РОДСТВЕ

Все дети от брака между рецессивными гомозиготами обязательно являются гетерозиготными носителями. Вероятность того, что такой индивидуум вступит в брак с неродственным партнером, который также окажется гетерозиготным носителем, равна $2q$; так что риск для таких браков крайне мал. Если внук пораженного гомозиготного индивидуума вступает в брак с неродственным партнером, то вероятность того, что в этом браке оба супруга гетерозиготны, составит $\frac{1}{2} \times 2q = q$. Для непораженных сибсов пораженной гомозиготы вероятность быть гетерозиготными носителями составляет $\frac{2}{3}$;

следовательно, вероятность того, что индивидуум с неродственным партнером вступит в брак с гетерозиготным носителем, равна $2q$.

ПРИМЕРЫ, ИЛЛЮСТРИРУЮЩИЕ В СЛУЧАЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ВЫЗЫВАЕМЫХ РЕЦЕССИВНЫХ ГЕНОВ ПРИ НЕРОДСТВЕННОСТИ

Рассмотрим случай, когда в поколениях отсутствуют (схематически) II_4 — страдали кистозным заболеванием. II_1 предполагает жену, состоящую с ним в родстве. Какова вероятность рождения ребенка?

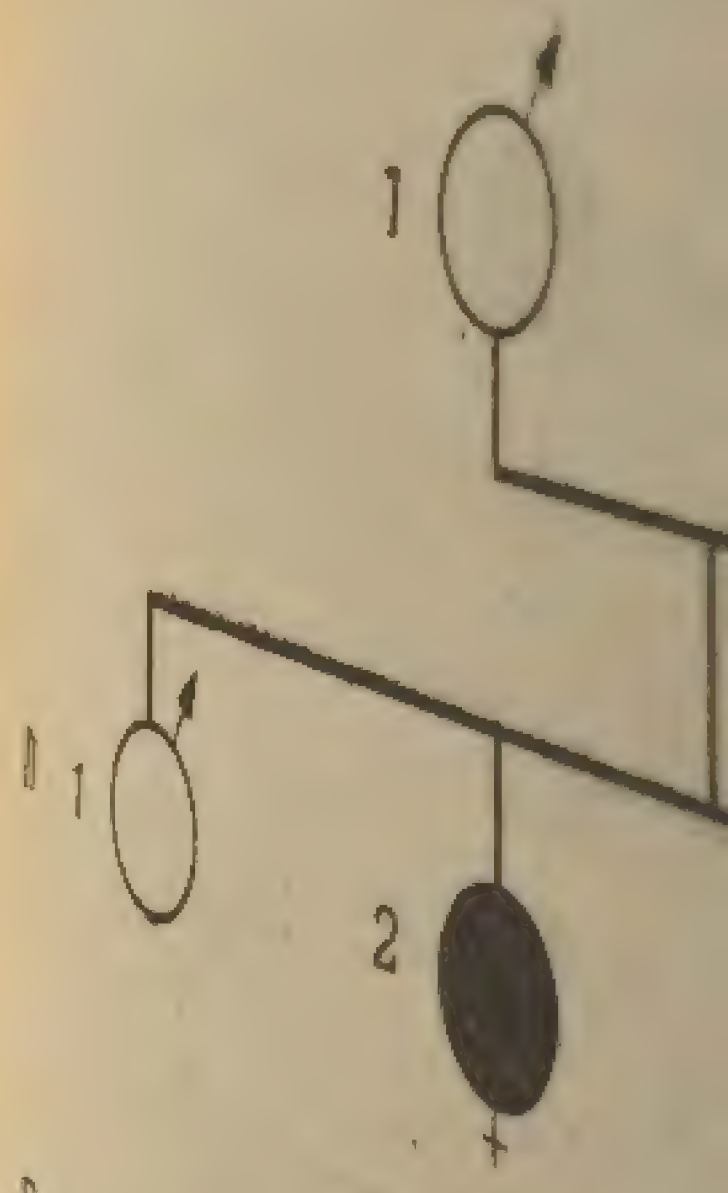


Схема 2

Брак между I_1 и I_2 является браком между гомозиготными носителями, равна $\frac{2}{3}$. Частота кистозного заболевания очень высока и составляет $\frac{1}{1600}$, а вероятность того, что II_1 является носителем, равна $\frac{2}{3} \times \frac{1}{20} = \frac{1}{30}$. Если II_1 вступит в брак с неродственным партнером, то вероятность того, что он будет гетерозиготным носителем, равна $2q \approx \frac{1}{20}$. Если II_1 вступит в брак с неродственным партнером, то вероятность того, что он будет гетерозиготным носителем, равна $\frac{2}{3} \times \frac{1}{20} = \frac{1}{30}$. Если II_1 вступит в брак с неродственным партнером, то вероятность того, что он будет гетерозиготным носителем, равна $\frac{2}{3} \times \frac{1}{20} = \frac{1}{30}$.

следовательно, вероятность того, что брак такого индивидуума с неродственным партнером будет представлять собой брак двух гетерозигот, равна $\frac{2}{3} \times 2q = \frac{4}{3} q$.

ПРИМЕРЫ, ИЛЛЮСТРИРУЮЩИЕ ОЦЕНКУ РИСКА
В СЛУЧАЕ ПОРАЖЕНИЙ,
ВЫЗЫВАЕМЫХ РЕЦЕССИВНЫМИ ГЕНАМИ,
ПРИ НЕРОДСТВЕННЫХ БРАКАХ

Рассмотрим случай, когда сведения о предыдущих поколениях отсутствуют (схема 23). Сестра и брат — II_2 и II_4 — страдали кистозным фиброзом поджелудочной железы. II_1 предполагает жениться на девушке, не состоящей с ним в родстве. Каков риск для первого ребенка?

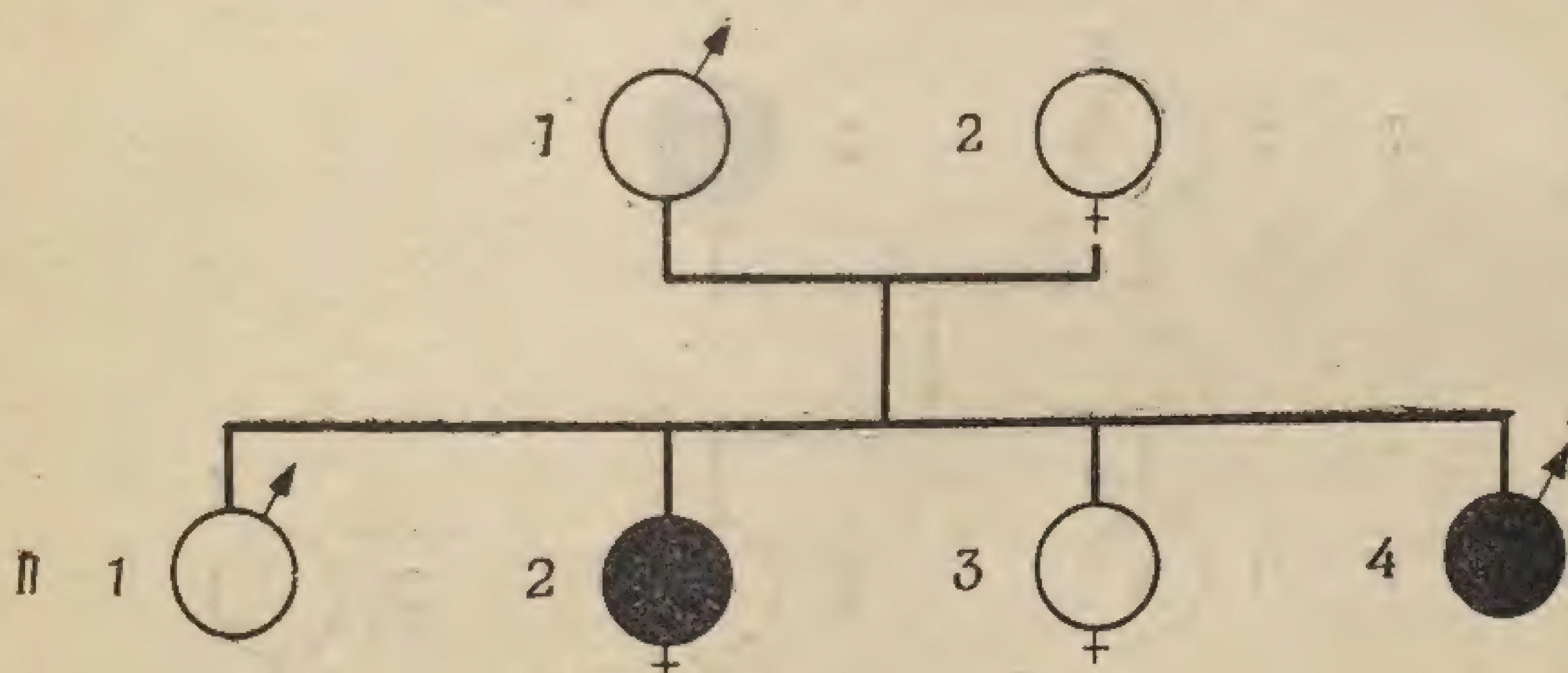


Схема 23.

Брак между I_1 и I_2 является браком типа 3 ($Aa \times Aa$), и вероятность того, что II_1 гетерозиготен по данному гену, равна $\frac{2}{3}$. Частота кистозного фиброза в популяции q^2 очень высока и составляет около $\frac{1}{1600}$. Отсюда $q = \sqrt{\frac{1}{1600}} = \frac{1}{40}$, а вероятность гетерозиготности невесты равна $2pq \approx 2q = \frac{1}{20}$. Следовательно, вероятность того, что II_1 и его невеста оба гетерозиготны, составляет $\frac{2}{3} \times \frac{1}{20} = \frac{1}{30}$. Если они оба гетерозиготны, т. е. их брак относится к типу 3, то риск для первого

ренностью, что брак между I_1 и I_2 — это брак типа $AA \times aa$ (тип 4) и что все потомство будет гетерозиготным. Частота данного заболевания q^2 около $\frac{1}{100\,000}$; отсюда $q \approx \frac{1}{320}$, и вероятность того, что II_3 гетерозиготен ($2q$), составляет около $\frac{1}{160}$. Если же II_3 гетерозиготен, то рассматриваемый брак будет принадлежать к типу 3 ($Aa \times Aa$) и риск для первого ребенка составит $\frac{1}{4} \times \frac{1}{160} = \frac{1}{640}$.

ВЛИЯНИЕ РОДСТВЕННОГО БРАКА НА ВЕРОЯТНОСТЬ ВЫЩЕПЛЕНИЯ РЕЦЕССИВНЫХ ПРИЗНАКОВ В СЕМЬЯХ С ВРЕДНЫМИ ГЕНАМИ

Во всех рассмотренных примерах, когда речь шла о браках пораженных индивидуумов или их родственников с партнерами, не состоявшими с ними в родстве, риск для потомства был невелик. По-иному обстоит дело, если супруги имеют общего предка; в этом случае вероятность наличия у них одного и того же гена резко возрастает. Для оценки риска важно, какова вероятность получения обоими супругами наследуемого вредного гена.

Родственные браки — это браки между индивидуумами, имеющими по крайней мере одного общего предка. Несомненно, что под такое определение попадает огромное число браков; в практических же целях мы можем считать родственными браки между супругами, которым известны общие предки в трех или четырех предшествующих поколениях.

Мерой инбридинга считается коэффициент инбридинга (F). Для наших целей F можно определить как вероятность того, что у потомка от данного брака в определенном локусе будут два идентичных гена, полученных от общего предка. Следует отметить, что хотя F определяется по потомству, он является мерой степени родства между родителями. Так, коэффициент инбридинга при браке между двоюродными сибсами принято считать

равным $\frac{1}{16} \cdot \left(F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}\right)$, где n — число ступеней, как это указано в приложении 4.)

Коэффициент инбридинга является относительной величиной, т. е. относится к среднему коэффициенту инбридинга в популяции. В большинстве европейских популяций средний коэффициент инбридинга настолько мал, что его можно принять за нуль (иначе говоря, все браки являются случайными). Это несколько не повлияет на расчеты коэффициента инбридинга для отдельных семей.

Методы расчета F приведены в приложении 4, а его значения для наиболее распространенных родственных браков приведены ниже.

Характер брака	Коэффициент инбридинга F
Между отцом (матерью) и дочерью (сыном) и между сибсами	$\frac{1}{4}$
Между дядей (теткой) и племянницей (племянником)	$\frac{1}{8}$
Между полусибсами	$\frac{1}{8}$
Между двойными двоюродными сибсами	$\frac{1}{8}$
Между двоюродными сибсами	$\frac{1}{16}$
Между двоюродными дядей и племянницей	$\frac{1}{32}$
Между троюродными сибсами	$\frac{1}{64}$

Как видно из приложения 4, вычисление коэффициента не представляет трудностей, если кровное родство в семье определяется одним или двумя общими предками. Ситуация несколько осложняется, если эти общие предки сами были потомками от близкородственного брака. Здесь $F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1} (1 + FA)$, где FA — коэффициент инбридинга общих предков.

АУТОСОМНОЕ

Однако вычисление в этом легко впасть в ошибку к такому расчету, сделанному специалистом-генетиком. Целесообразно рассмотреть сложность.

Пора

предполагает всту

Предположим, что человек женится на дяде, с коэффициентом инбридинга F . Риск для потомства

Рассмотрим схему брака $I_1 \times I_2$ относительно того, что брак был $Aa \times Aa$ с вероятностью на 25%, и его

Однако вычисление F может быть трудоемким, и при этом легко впасть в ошибку. Прежде чем приступить к такому расчету, целесообразно проконсультироваться со специалистом-генетиком.

Целесообразно рассмотреть ряд случаев возрастающей сложности.

**Пораженный индивидуум
предполагает вступить в брак с родственником**

Предположим, что пораженный индивидуум собирается жениться на двоюродной сестре; перед нами случай с коэффициентом инбридинга (F), равным $\frac{1}{16}$. Каков риск для потомства в этом браке?

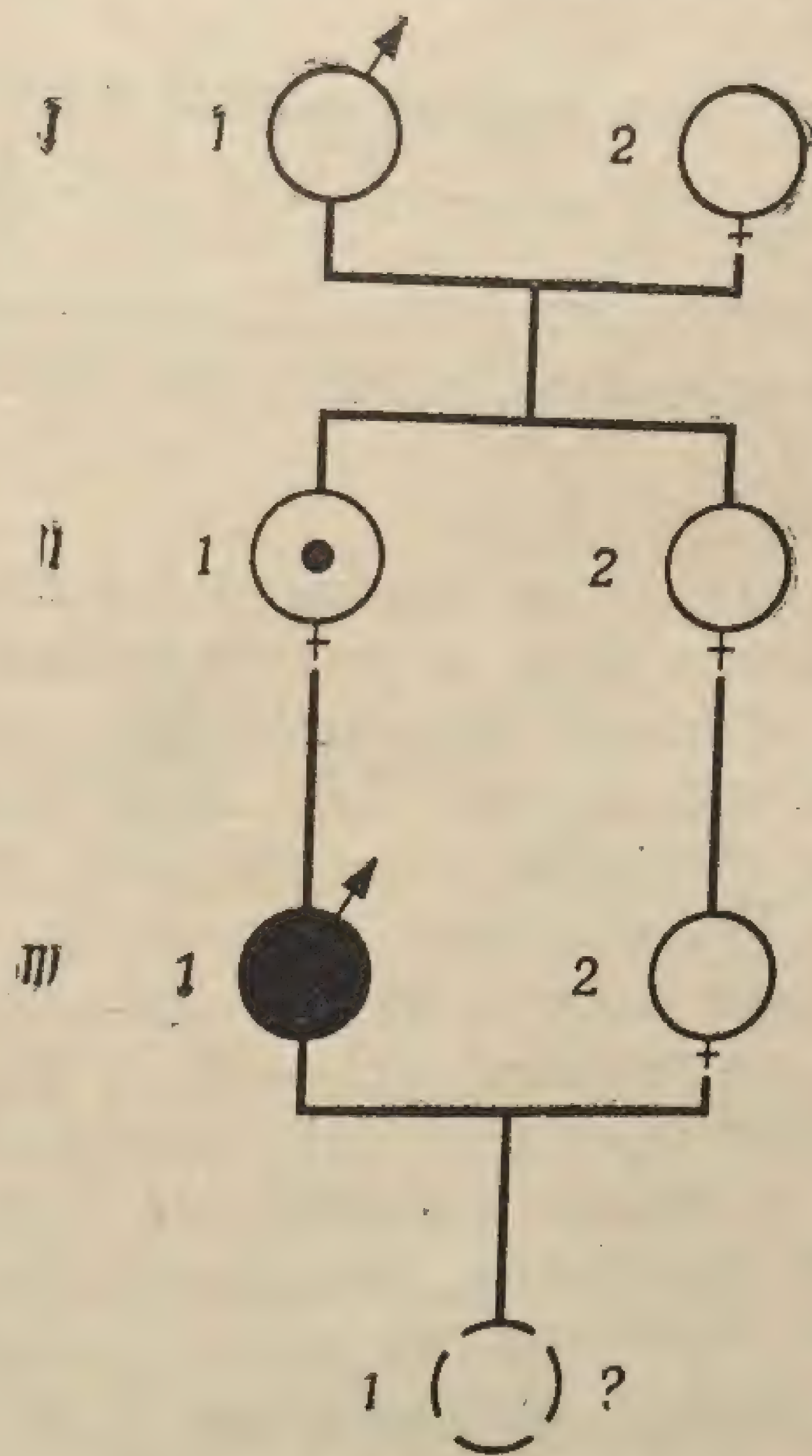


Схема 26.

Рассмотрим схему 26. Можно предположить, что брак $I_1 \times I_2$ относится к типу $Aa \times Aa$. Вероятность того, что брак был $Aa \times Aa$, равна произведению этой вероятности на $2pq$, и ею можно пренебречь.

1. Ребенок III_1 должен получить аномальный ген, так как все гаметы III_1 будут нести этот ген.

2. Так как III_1 гомозиготен, он должен был получить один из аномальных генов от непораженной матери; стало быть, II_1 гетерозиготна по данному гену.

3. Поскольку II_1 была гетерозиготой и предполагая, что брак ее родителей относился к типу $Aa \times aa$, вероятность того, что II_2 гетерозиготна, составляет $\frac{1}{2}$.

4. Если II_2 гетерозиготна, то вероятность того, что III_2 получила ген и стала гетерозиготой, равна $\frac{1}{2}$; поэтому суммарная вероятность гетерозиготности III_2 составляет $\frac{1}{4}$.

5. Точно так же суммарная вероятность того, что IV_1 получит ген от III_2 , составляет $\frac{1}{4} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$.

6. Имея гомозиготного отца, IV_1 получит от него один ген, и суммарная вероятность того, что он будет поражен, равна $1 \times \frac{1}{8} = \frac{1}{8}$.

В общем случае, если пораженный гомозиготный индивидум вступает в брак с родственницей (происходящей от общего предка), вероятность заболевания для первого ребенка составляет $2F$. Это приблизительная оценка, так как существует некоторая дополнительная вероятность, что IV_1 получил мутацию от матери (которая получила ее от своего отца). Можно показать, что эта вероятность составляет $q(1 - 2F)$, что включает вероятность передачи гена a от III_2 , который она получила от своего отца, а также вероятность того, что она, поскольку не была поражена, не могла получить ген a от обоих родителей. Однако, так как величина q очень мала, а $q(1 - 2F)$ будет меньше, чем q , этим можно пренебречь.

Как уже упоминалось, если III_1 вступит в брак с женщиной, не состоящей с ним в родстве, то вероятность того, что первый ребенок будет поражен, всегда значительно ниже, а именно $\frac{1}{2} \times 2q = q$. Так как величина q

АУТОСОМНЫЕ
колеблется в пределах
(исключение составляет
кистозного фиброза), при
риска для первого ребенка

Сибс поражен
предполагает вступить
Каков риск

Случай брака между дво
представлен на схеме 27.

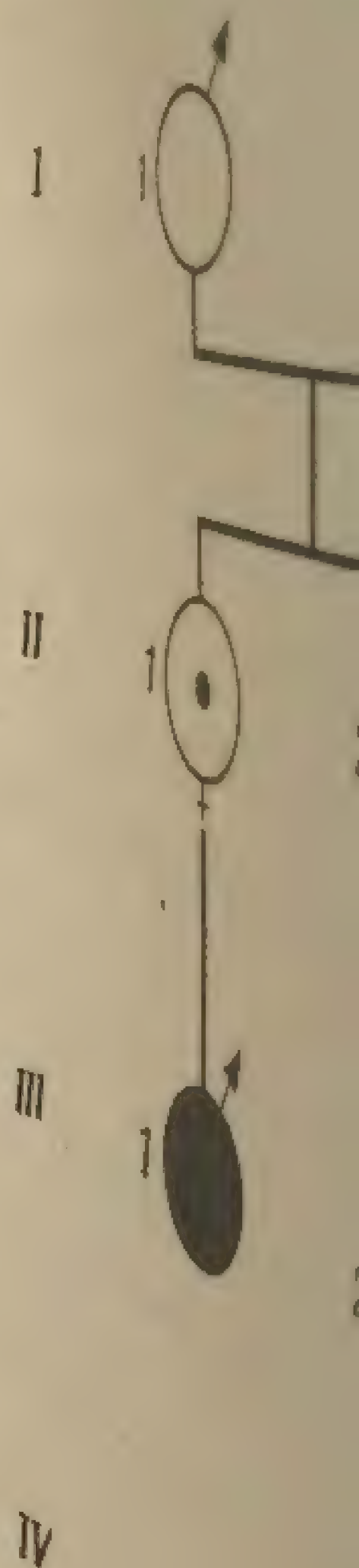


Схема
Последовательность эта
чае такая же, как и раньше
брак $I_1 \times I_2$ принадлежит к т
1. Брак III_2 и III_3 должен
зигот. Поэтому $\frac{2}{3}$ нормаль
будет гетерозиготным.
6 Зак. 202

колеблется в пределах от менее чем $\frac{1}{1000}$ до $\frac{1}{100}$ (исключение составляет ген, определяющий развитие кистозного фиброза), при родственном браке величина риска для первого ребенка будет значительно выше.

**Сибс пораженного индивидуума
предполагает вступить в брак с родственником.
Каков риск для потомства?**

Случай брака между двоюродными сибсами ($F = \frac{1}{16}$)
представлен на схеме 27.

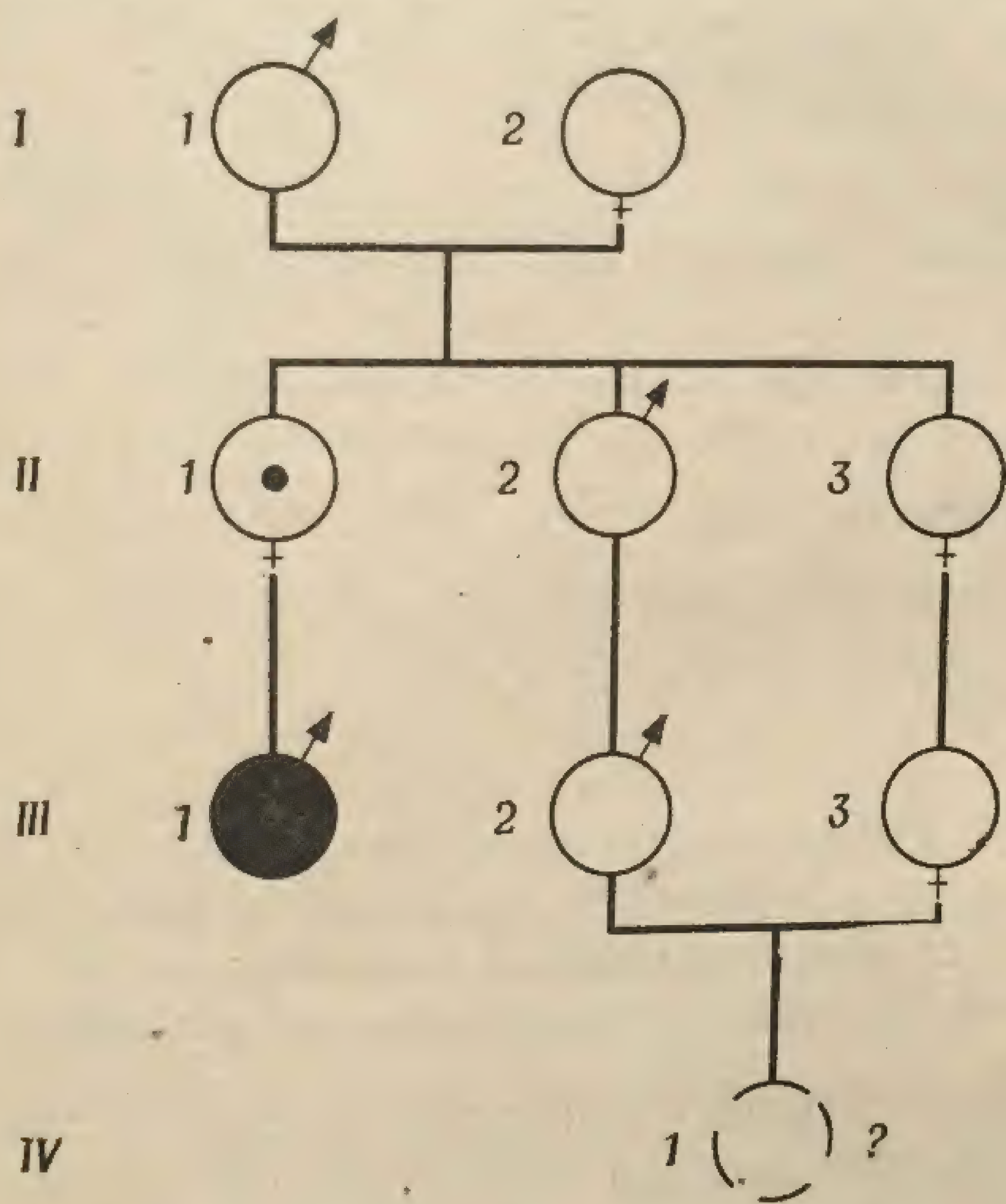


Схема 27.

Последовательность этапов рассуждения в этом случае такая же, как и раньше. Можно предположить, что брак $I_1 \times I_2$ принадлежит к типу $Aa \times Aa$.

1. Брак III_2 и III_3 должен быть браком двух гетерозигот. Поэтому $\frac{2}{3}$ нормального потомства от этого брака будет гетерозиготным.

2. Вероятность того, что IV_1 получит ген от своего отца, составит поэтому $\frac{2}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{3}$.

3. Так как II_2 должен быть гетерозиготным, вероятность того, что II_3 тоже гетерозиготна, равна $\frac{1}{2}$ и, рассуждая, как мы это делали раньше, вероятность того, что ген был передан от II_3 к IV_1 , равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$.

4. Вероятность, что IV_1 будет гомозиготным, поэтому равна $\frac{1}{3} \times \frac{1}{8} = \frac{1}{24}$.

В общем случае, выражая это через коэффициент инбридинга, получим $\frac{2}{3} F$.

Здесь опять риск для потомства значительно выше, чем в случае, когда сибс пораженного индивидуума вступает в брак с партнером, не состоящим с ним в родстве. Так, если III_2 женится на женщине, с которой он не состоит в родстве, то вероятность того, что они оба гетерозиготны по одному гену, будет равна $\frac{2}{3} \times 2q = \frac{4}{3} q$, а вероятность того, что их первый ребенок будет поражен, составит $\frac{1}{4} \times \frac{4}{3} = \frac{1}{3} q$.

**Ребенок пораженного родителя
предполагает вступить в брак
с непораженным родственником.
Каков риск для детей в этом браке?**

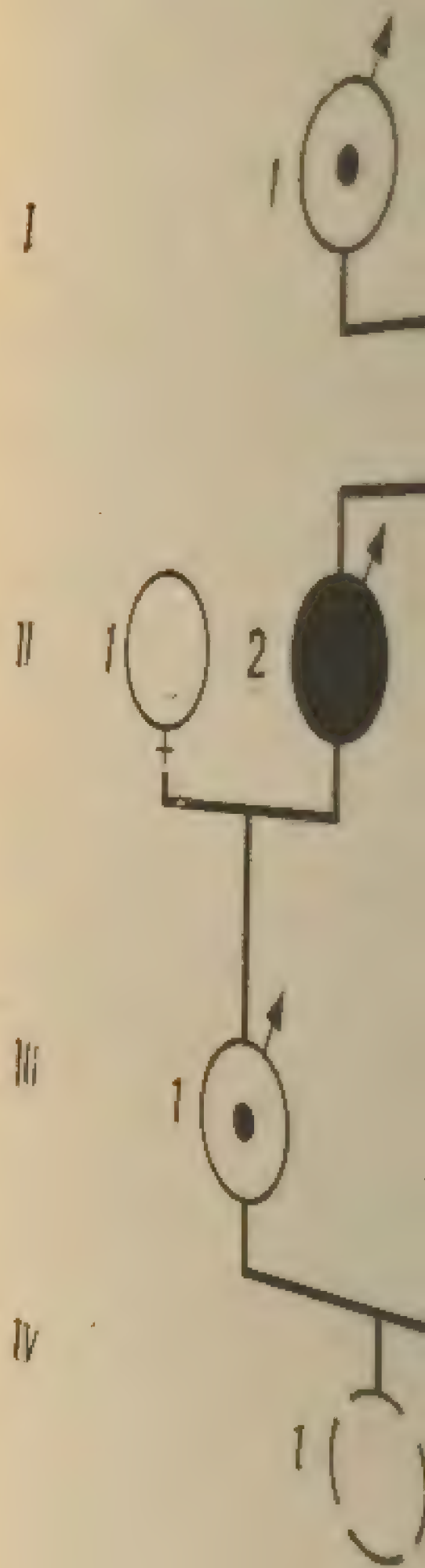
Подобная ситуация для браков между двоюродными сибсами представлена на схеме 28.

Ясно, что представленные родословные различны.

В родословной А мужчина III_1 должен быть гетерозиготным, и вероятность того, что IV_1 получит ген от своего отца, равна $\frac{1}{2}$. Вероятность получения того же гена от матери составляет $\frac{2}{3} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{6}$. Вероятность получения гена от обоих родителей поэтому равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{6} = \frac{1}{12}$. В общем случае риск равен $\frac{2}{3} F$.

АУТОСОМ

В родословной В
предков тот же ген,
гетерозиготным, веро



только $2q$, и что касает
риск не будет значите
на женщине, не состоя

Дед стро
которое определ
если он предполагает

Ситуация представл
Можно предположит
В данном примере II
ными и вероятност
го, будет равна $\frac{1}{2} \times$

В родословной *Б* женщина III_2 не могла получить от предков тот же ген, что и II_1 , и, хотя III_1 должен быть гетерозиготным, вероятность гетерозиготности III_2 равна

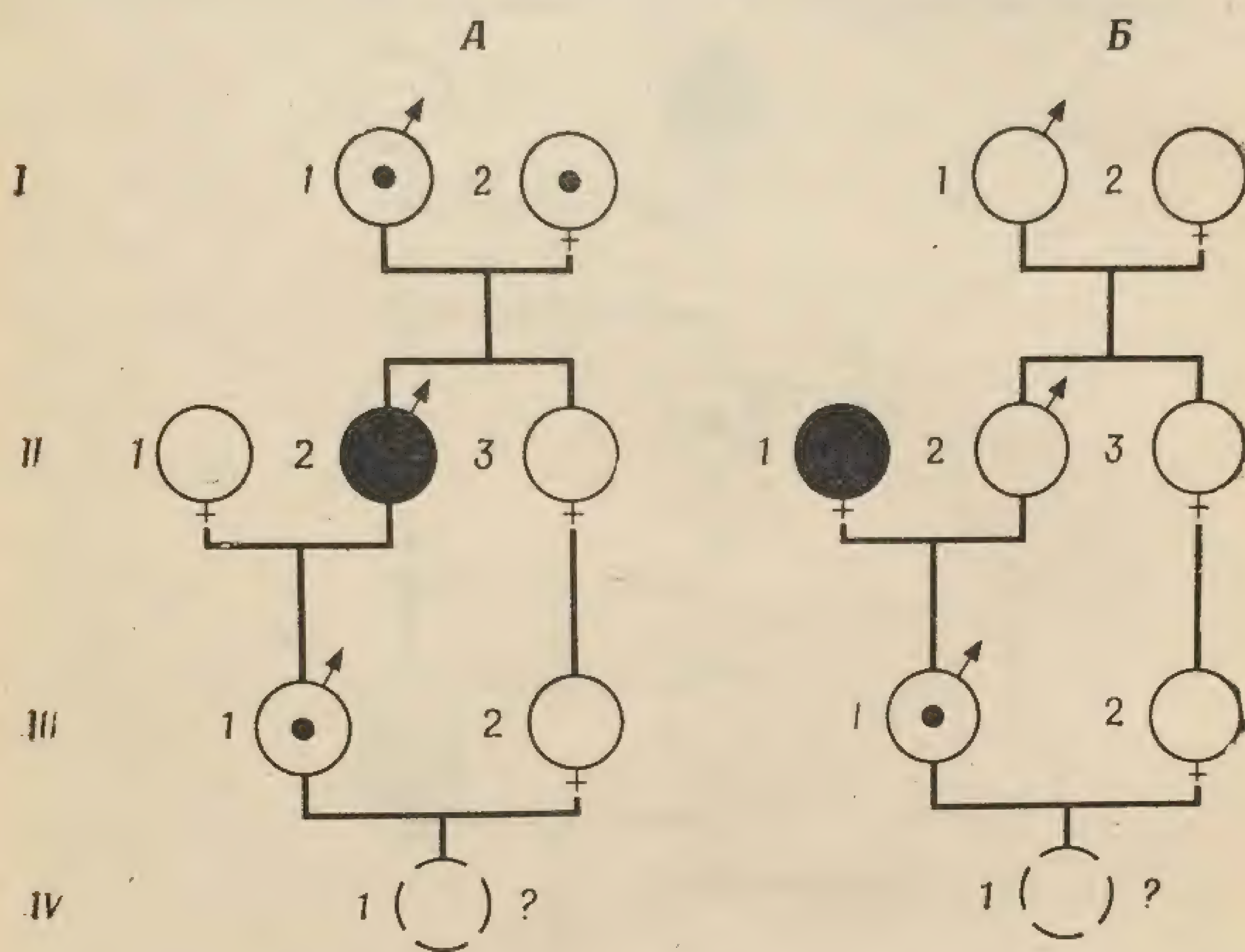


Схема 28.

только $2q$, и что касается этого гена, то в данном случае риск не будет значительно выше, чем при женитьбе III_1 на женщине, не состоящей с ним в родстве.

*Дед страдал заболеванием,
которое определяется рецессивным геном.*

*Каков риск для потомства внука,
если он предполагает жениться на двоюродной сестре?*

Ситуация представлена на схеме 29.

Можно предположить, что брак $I_1 \times I_2$ представляет собой брак типа $aa \times AA$.

В данном примере II_1 и II_2 должны быть гетерозиготными и вероятность того, что IV_1 получит ген от каждого, будет равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. Поэтому вероятность того,

что потомство от этого брака будет гомозиготным, составит $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$.

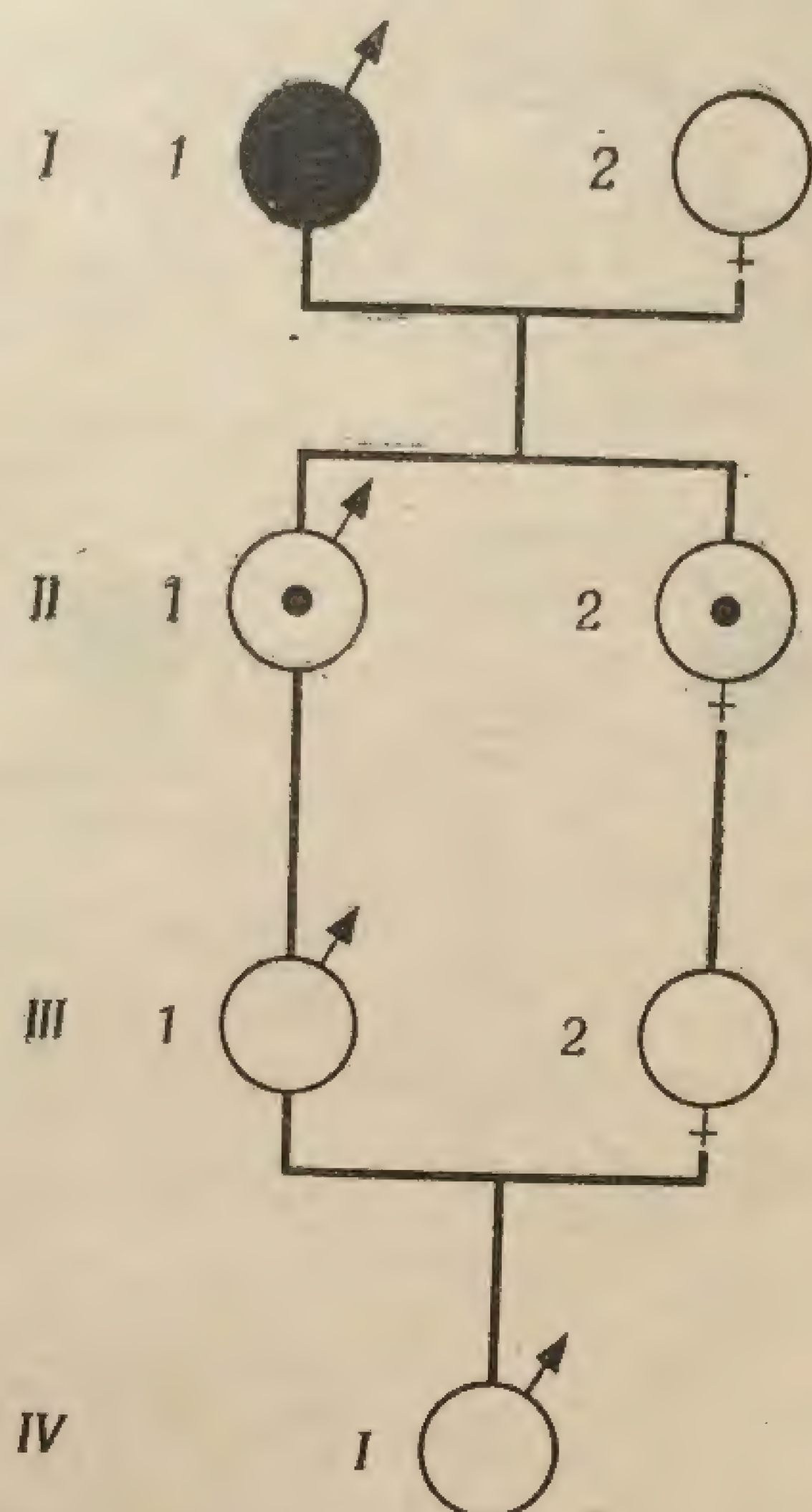


Схема 29.

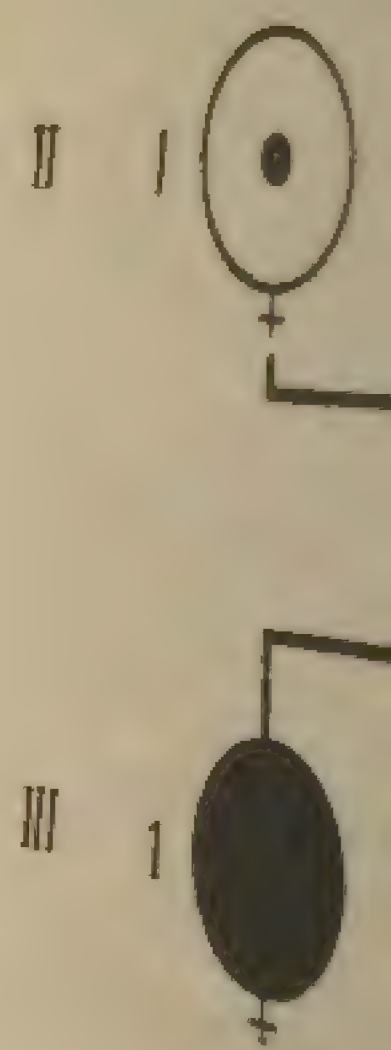
В общем случае в этой ситуации вероятность того, что ребенок от такого брака окажется пораженным, равна величине F .

Непораженный индивидум, двоюродная сестра которого страдает рецессивной болезнью, намеревается жениться на непораженной родственнице. Каков риск для потомства?

Можно предположить, что брак $I_1 \times I_2$ принадлежит к типу $Aa \times AA$ (схема 30).

В этом случае II_1 должна быть гетерозиготной, а для II_2 и II_3 вероятность быть гетерозиготными равна $\frac{1}{2}$.

Отсюда риск, что IV
 $\times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$ и ана.
образом, вероятность



рецессивному гену, ра-
риск составляет $\frac{1}{4} F$.
Априорная вероят-
ею можно пренебречь.
ность еще ниже. Одна
Рассмотрим родос-
имеют рецессивное по-
Вероятность того,
 III_2 оба гетерозиготны

Отсюда риск, что IV_1 получит ген от отца, равен $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$ и аналогично от матери тоже $\frac{1}{8}$. Таким образом, вероятность того, что IV_1 будет гомозиготой по

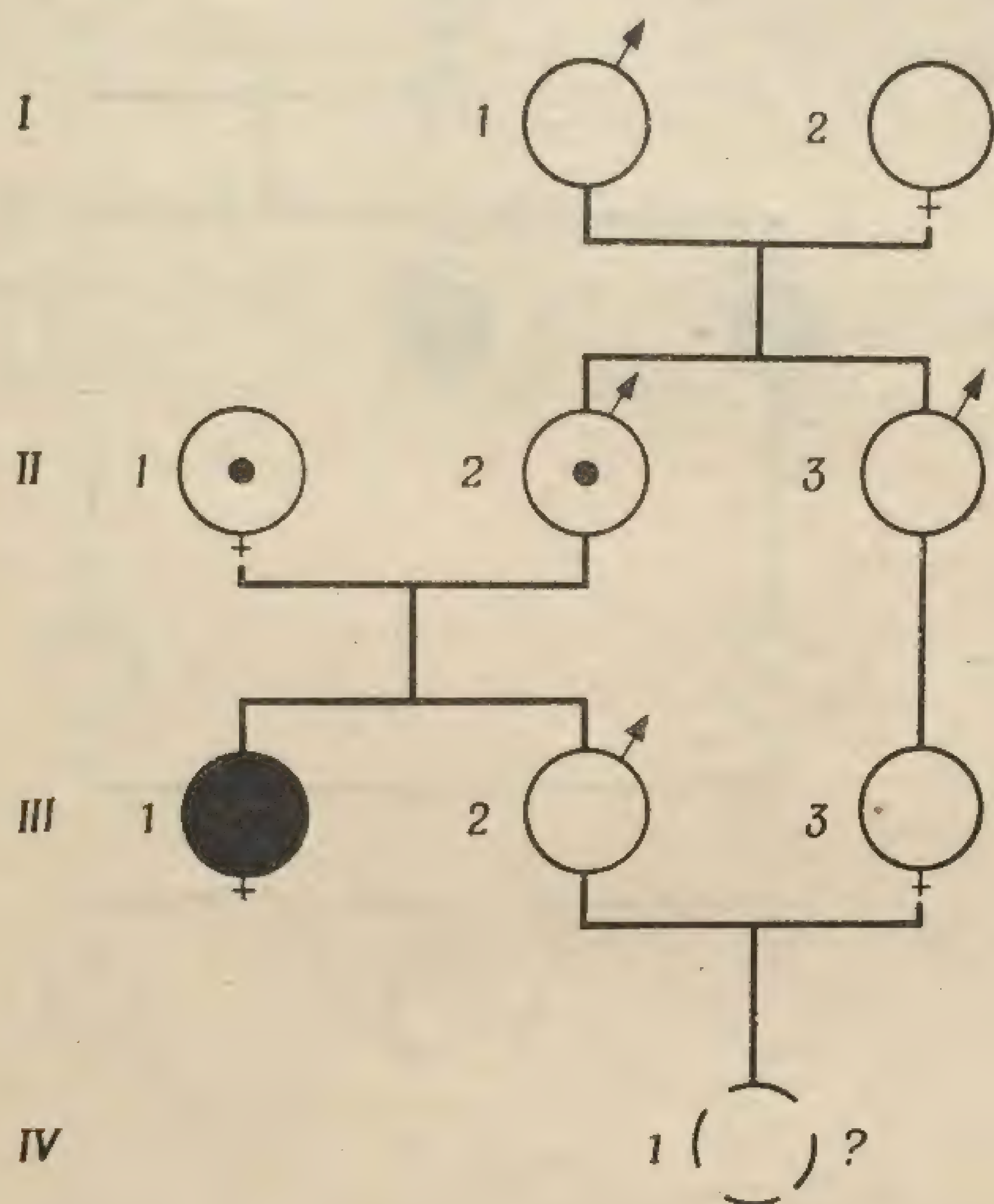


Схема 30.

рецессивному гену, равна $\frac{1}{8} \times \frac{1}{8} = \frac{1}{64}$ и в общем случае риск составляет $\frac{1}{4} F$.

Априорная вероятность обычно настолько низка, что ею можно пренебречь, даже если окончательная вероятность еще ниже. Однако один пример следует привести. Рассмотрим родословную (схема 31), где II_1 и II_2 имеют рецессивное поражение.

Вероятность того, что III_1 и его двоюродная сестра III_2 оба гетерозиготны, равна $1 \times \frac{2}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{3}$. Если они

не имели детей, то риск для первого ребенка составит $\frac{1}{4} \times \frac{1}{3} = \frac{1}{12}$.

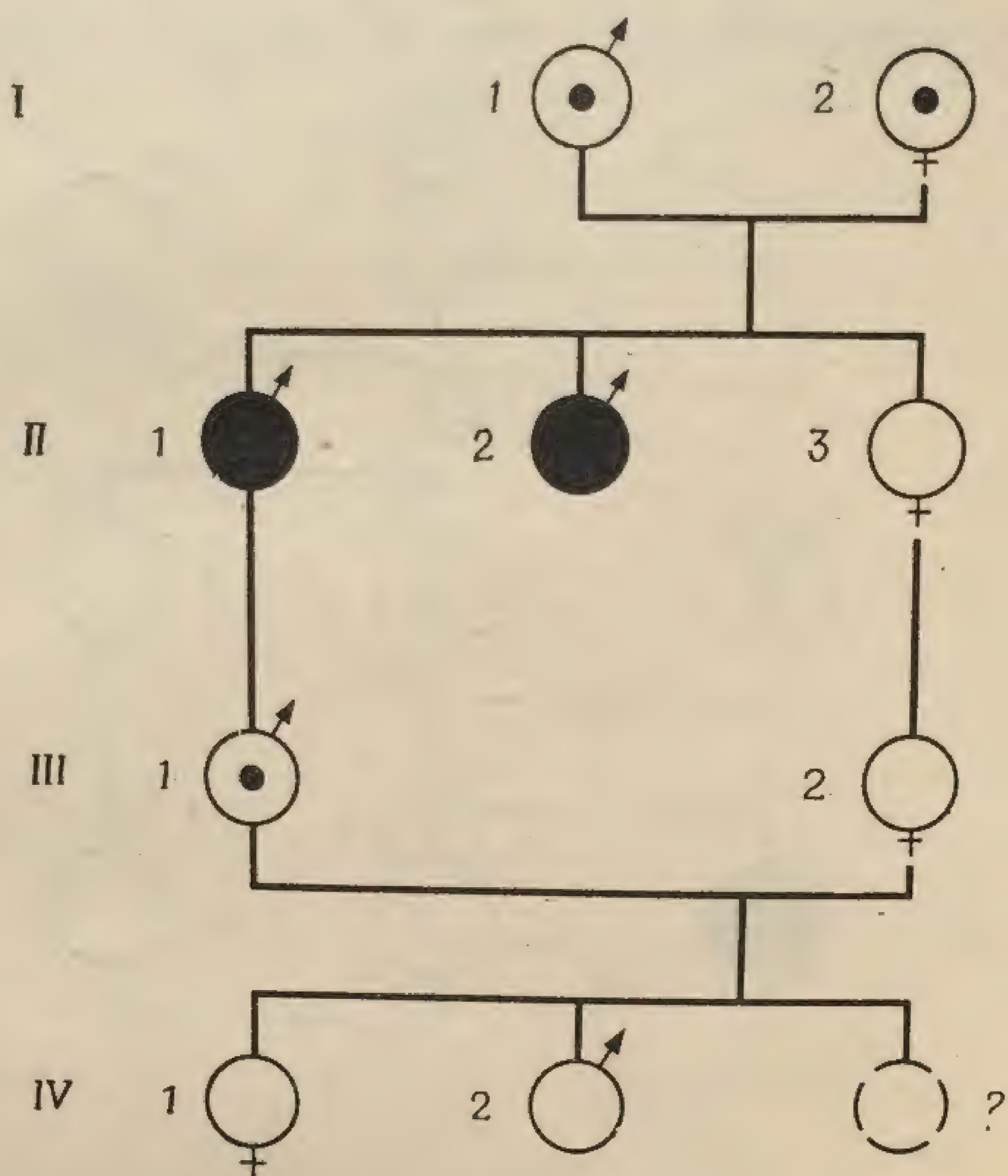


Схема 31.

Отсюда $P(A)$, вероятность того, что это брак двух гетерозигот, равна $\frac{1}{3}$;

а) что если это брак двух гетерозигот, вероятность рождения двух непораженных детей равна $\left(\frac{3}{4}\right)^2 = \frac{9}{16}$.

Отсюда $P(A) a = \frac{1}{3} \times \frac{9}{16} = \frac{3}{16}$.

$P(B)$, вероятность того, что это не брак двух гетерозигот, равна $\frac{2}{3}$;

б) что если это не брак двух гетерозигот, все дети будут нормальными, равна 1.

Отсюда $P(B) b = \frac{2}{3}$.

Отсюда финальная вероятность того, что брак между III_1 и III_2 представляет собой брак между двумя гете-

розиготами, составляет $\frac{\frac{3}{16}}{\frac{3}{16} + \frac{2}{3}} = \frac{9}{41}$, а риск для сле-

дующего ребенка $\frac{1}{4} \times \frac{9}{41} \approx \frac{1}{18}$.

Добрачная оценка риска для первого ребенка быть пораженным составляет в этом случае $\frac{1}{12}$.

ГЛАВА VII

КРОВНОЕ РОДСТВО

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ ПО ПОВОДУ БРАКОВ МЕЖДУ РОДСТВЕННИКАМИ

Если родственники предполагают вступить в брак или уже состоят в браке и обращаются за советом по прогнозу потомства, то, как ясно из предыдущей главы, прежде всего необходимо составить по возможности более подробную родословную семьи. При этом желательно выяснить наличие тех или иных рецессивных болезней; у родственников, в том числе у сибсов, родителей, дядей и теток, дедов и бабок, а также двоюродных братьев и сестер. Если такие сведения имеются, то соответствующая оценка риска в отношении проявления определенного аномального признака в потомстве возможна на основе расчетов, приведенных в предыдущей главе.

Однако в большинстве случаев в семейном анамнезе отсутствуют указания на какие-либо специфические аномальные признаки, а супруги стремятся выяснить, есть ли основания опасаться вредного влияния на детей самого факта родственного брака. Целесообразно сначала рассмотреть возможный вред при проявлении моногенных признаков.

Как уже неоднократно подчеркивалось выше, известно несколько сот признаков, определяемых рецессивными генами, и, хотя сумма частот этих признаков не так уж велика (пожалуй, тот или иной вредный признак может рано или поздно проявиться не более чем у одного из 1000 детей), общая сумма частот генов довольно высока — настолько, что в среднем каждый из нас является гетерозиготным по крайней мере по одному рецессивному гену, который в гомозиготном состоянии вызывает развитие вредного признака. Признаки эти не получили широкого распространения исключительно потому, что вероятность брака между гетерозиготами по одному и тому же рецессивному гену очень мала.

Можно показать, что браков с одинаковой степенью зависимости от наличия признаков рецессивных признаков женная на $\frac{1}{2} F$, будет до

него числа рецессивных гомозиготном состоянии у индивидов поколения (Слэйтис, Райс) в настоящей популяции, расчет которого описан в результате таких расчетов, можно с уверенностью сказать, что человек в среднем несет гена.

Рассмотрим браки, предположив, что в среднем один вредный рецессивный ген в среднем $\frac{1}{64}$ потомства у гомозиготных по гену прабабки. Поэтому, если человек приходится тем, что потомство от него несет вредный рецессивный ген.

В общем случае ожидаемых признаков в потомстве $\frac{1}{2} F \cdot n$, где n — среднее число признаков в гетерозиготном состоянии. Величина n может быть приведена к последнему виду, для первых или последних поколений. Часто утверждается, что браков между двоюродными братьями и сестрами велика. Однако величину $\frac{1}{16}$, характеризующую

Можно показать, что если отобрать ряд родственных браков с одинаковой степенью родства партнеров независимо от наличия поражений в потомстве, то частота рецессивных признаков в потомстве этих браков, умноженная на $\frac{1}{2} F$, будет достаточно хорошей оценкой среднего числа рецессивных генов, находящихся в гетерозиготном состоянии у индивидуумов прародительского поколения (Слэйтис, Рэйс и Оен, 1958), а следовательно, и в настоящей популяции. F — коэффициент инбридинга, расчет которого описан в гл. VI и приложении 4. В результате таких расчетов, подтвержденных другими данными, можно с уверенностью говорить о том, что каждый человек в среднем несет 1...2 вредных рецессивных гена.

Рассмотрим браки двоюродных братьев и сестер, предположив, что в среднем каждый прародитель несет один вредный рецессивный ген. Из гл. VI следует, что в среднем $\frac{1}{64}$ потомства составят пораженные индивидуумы, гомозиготные по гену, который получен от их общей прабабки. Поэтому, если принять, что в среднем на одного человека приходится один такой ген, то вероятность того, что потомство от брака двоюродных сибсов будет нести вредный рецессивный ген, составит $\frac{1}{64} + \frac{1}{64} = \frac{1}{32}$.

В общем случае ожидаемая частота рецессивных признаков в потомстве от родственных браков равна $\frac{1}{2} F \cdot n$, где n — среднее число вредных генов, находящихся в гетерозиготном состоянии у каждой особи в популяции. Величина n составляет примерно 1,5. В табл. 4 приведены ожидаемые частоты в потомстве, или риск для первых или последующих детей при различных степенях родства супругов при условии, что на каждого индивидуума приходится 1...2 вредные мутации.

Часто утверждают, что этот риск для потомства от браков между двоюродными братьями и сестрами «не велик». Однако величину риска в пределах от $\frac{1}{32}$ до $\frac{1}{16}$, характеризующую вероятность заболевания любого

Таблица 4

Величины риска для потомства получить вредные рецессивные гены при кровном родстве родителей

Коэффициент инбридинга (F)	Ожидаемая частота рецессивных генов в потомстве ($\frac{1}{2}Fn$)	
	$n=1$	$n=2$
$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{4} \times 1 = \frac{1}{8}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{4} \times 2 = \frac{1}{4}$
$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{8} \times 1 = \frac{1}{16}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{8} \times 2 = \frac{1}{8}$
$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{16} \times 1 = \frac{1}{32}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{16} \times 2 = \frac{1}{16}$
$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{32} \times 1 = \frac{1}{64}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{32} \times 2 = \frac{1}{32}$
$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{64} \times 1 = \frac{1}{128}$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{64} \times 2 = \frac{1}{64}$

ребенка в потомстве в результате проявления вредного рецессивного гена, нельзя считать незначительной. Она много выше той же вероятности при случайных браках, когда родители не состоят в родстве (около $\frac{1}{1000}$), и значительно выше общего риска рождения ребенка с врожденным уродством или с хромосомной аномалией. Эти оценки основаны исключительно на наблюдениях, и ими можно руководствоваться не только при консультировании супругов, являющихся двоюродными братьями и сестрами, но также для потомства инцестных браков.

ВЕРОЯТНОСТЬ МЕРТВОРОЖДЕНИЙ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ В ПОТОМСТВЕ РОДСТВЕННЫХ БРАКОВ

Более косвенными методами по сравнению с теми, которые используются при определении среднего числа рецессивных генов с явным вредным действием, было по-

казано, что в среднем из 1000 детей, рожденных от инцестных браков, 10-15% умирают в раннем детстве. Это объясняется тем, что в инцестных браках вероятность рождения детей с вредными рецессивными генами, которые в гомозиготном состоянии приводят к гибели, значительно выше. Так, один ген, постоянно находящийся в гомозиготном состоянии, соответствует одному валенту, и три гена, которые определяют вероятности гибели, 0,2; 0,5 и 0,3, тоже представляют опасность. Однако при консультировании вероятность поздней внутриутробной смерти в раннем детстве лучше представлять в относительных величинах, наблюдаемых в реальных данных, полученных из реальных данных. 1) что в потомстве смертность всегда значительно выше, чем в потомстве случайных браков. 2) что повышенная смертность пропорциональна коэффициенту инбридинга. В нашем распоряжении данные по смертности в потомстве инцестных браков суммарная перинатальная смертность 40 на 1000 рождений, тогда как в браках двоюродных братьев и сестер 1,5-2 раза выше.

ПОТОМСТВО ИНЦЕСТНЫХ БРАКОВ

Частота инцестных браков в разных странах различна. В некоторых странах, например в Японии, инцестные браки встречаются довольно часто. В других странах, например в Европе, инцестные браки встречаются редко. Известно, что инцестные браки приводят к повышенной смертности детей. Это объясняется тем, что в инцестных браках вероятность рождения детей с вредными рецессивными генами, которые в гомозиготном состоянии приводят к гибели, значительно выше. Так, один ген, постоянно находящийся в гомозиготном состоянии, соответствует одному валенту, и три гена, которые определяют вероятности гибели, 0,2; 0,5 и 0,3, тоже представляют опасность. Однако при консультировании вероятность поздней внутриутробной смерти в раннем детстве лучше представлять в относительных величинах, наблюдаемых в реальных данных, полученных из реальных данных. 1) что в потомстве смертность всегда значительно выше, чем в потомстве случайных браков. 2) что повышенная смертность пропорциональна коэффициенту инбридинга. В нашем распоряжении данные по смертности в потомстве инцестных браков суммарная перинатальная смертность 40 на 1000 рождений, тогда как в браках двоюродных братьев и сестер 1,5-2 раза выше.

Здесь уместно отметить, что инцестные браки, при которых вероятность рождения детей с вредными рецессивными генами, которые в гомозиготном состоянии приводят к гибели, значительно выше. Так, один ген, постоянно находящийся в гомозиготном состоянии, соответствует одному валенту, и три гена, которые определяют вероятности гибели, 0,2; 0,5 и 0,3, тоже представляют опасность. Однако при консультировании вероятность поздней внутриутробной смерти в раннем детстве лучше представлять в относительных величинах, наблюдаемых в реальных данных, полученных из реальных данных. 1) что в потомстве смертность всегда значительно выше, чем в потомстве случайных браков. 2) что повышенная смертность пропорциональна коэффициенту инбридинга. В нашем распоряжении данные по смертности в потомстве инцестных браков суммарная перинатальная смертность 40 на 1000 рождений, тогда как в браках двоюродных братьев и сестер 1,5-2 раза выше.

казано, что в среднем на индивидуума приходится 2...3 летальных эквивалента, которые действуют после 28-й недели внутриутробного развития или в первые годы жизни. Летальный эквивалент — это один или несколько генов, которые в гомозиготном состоянии определяют вероятность летального исхода, близкую в сумме к единице. Так, один ген, постоянно летальный в гомозиготном состоянии, соответствует одному летальному эквиваленту, и три гена, которые в гомозиготном состоянии определяют вероятности гибели, равные соответственно 0,2; 0,5 и 0,3, тоже представляют один эквивалент.

Однако при консультировании по прогнозу потомства вероятность поздней внутриутробной смерти плода или смерти в раннем детстве лучше всего выражать относительно величин, наблюдаемых в популяции. Многочисленные данные, полученные из разных источников, показывают: 1) что в потомстве от родственных браков смертность всегда значительно выше, чем обычно; 2) что повышенная смертность инбредных детей пропорциональна коэффициенту инбридинга. Из имеющихся в нашем распоряжении данных следует, что в обычной популяции суммарная перинатальная смертность составляет 40 на 1000 рождений, тогда как для потомства в браках двоюродных братьев и сестер эта величина в 1,5—2 раза выше.

ПОТОМСТВО ИНЦЕСТНЫХ БРАКОВ

Чаще других инцестных браков встречаются браки отец — дочь и сибс — сибс. Браки мать — сын ($F = \frac{1}{4}$) крайне редки. Известны также браки между дядей и племянницей и теткой и племянником ($F = \frac{1}{8}$).

Здесь уместно отметить, что иногда закон запрещает браки, при которых значение F оказывается сравнительно низким. Такой пример приведен на схеме 32. Мужчина находится в браке с дочерью своей единоутробной сестры; в таком браке $F = \frac{1}{16}$, т. е. точно такой же, как в браке между двоюродными братьями и сестрами.

Как видно из табл. 4, вероятность проявления рецессивных поражений в потомстве инцестных браков очень высока, даже если в семейном анамнезе нет указаний на

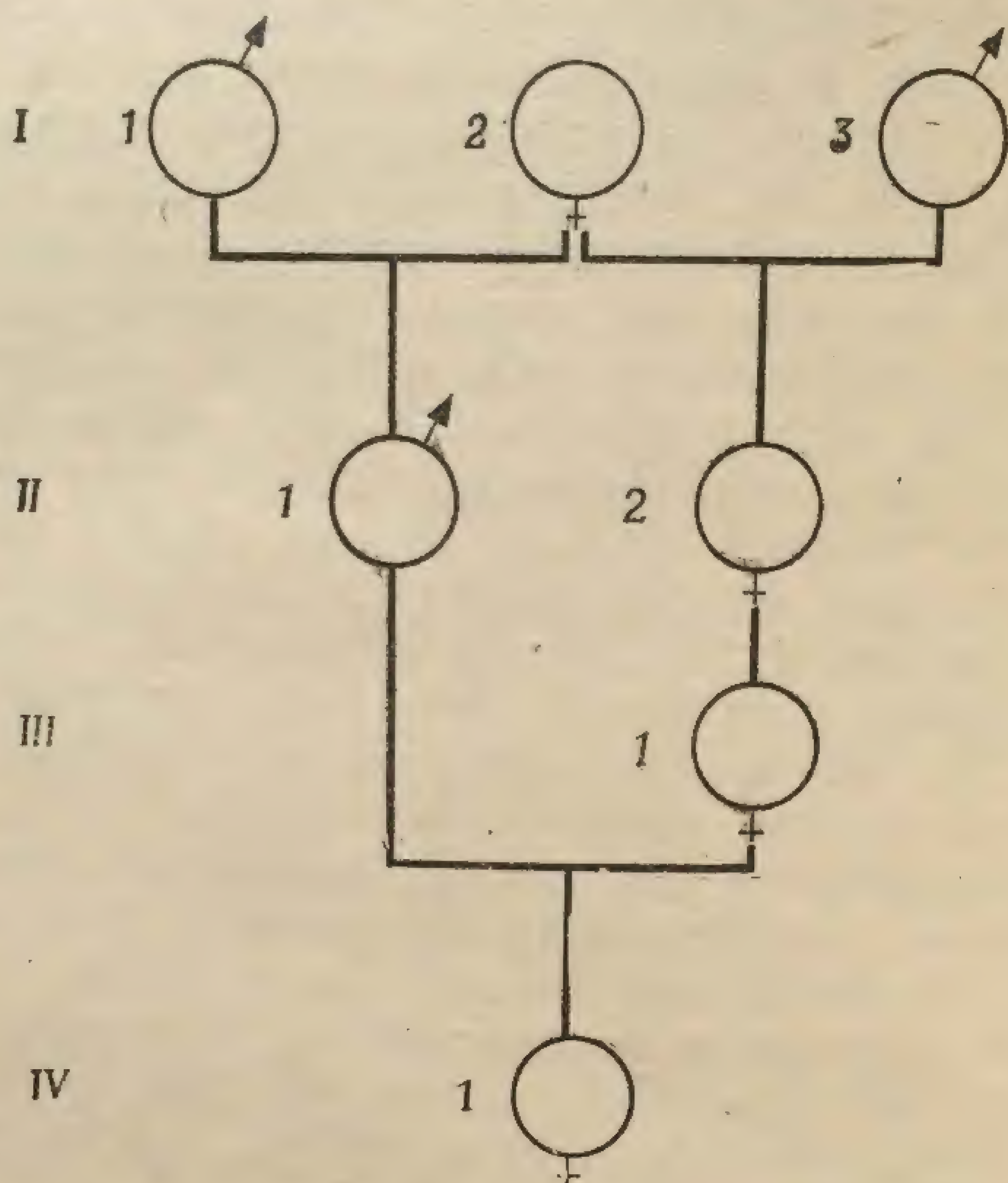


Схема 32.

существование таких поражений. Немногочисленные литературные данные, которыми мы располагаем, согласуются с величинами, приведенными в табл. 4.

Консультации по прогнозу потомства в таких браках не так уж редки, но особые трудности возникают, когда речь идет об усыновлении. Многие признаки, вызываемые вредными рецессивными генами, относятся к абиотрофным и не обнаруживаются в раннем возрасте. Кроме того, отставание в умственном и физическом развитии, если оно не резко выражено, может оставаться незаметным в раннем детстве, т. е. именно тогда, когда как раз лучше всего усыновлять ребенка.

Здесь необходимо компромиссное решение; такие дети должны находиться под наблюдением на протяже-

ний первого года жизни, необходимо тщательно обследование позволит исключить нарушения обмена веществ, обменный фиброз. Примерно по сивных заболеваний исключ жизни ребенка.

Slatis H. M., Reis R. H., H. marriages in the Chicago rep 464.

нии первого года жизни, а перед усыновлением их необходимо тщательно обследовать. Медицинское обследование позволит исключить наиболее распространенные нарушения обмена веществ, аномалии глаза и кистозный фиброз. Примерно половина риска развития рецессивных заболеваний исключается к концу первого года жизни ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

- Slatis H. M., Reis R. H., Hoene R. E. (1958). Consanguineous marriages in the Chicago region, Amer. J. hum. Genet., 10, 446—464.

ГЛАВА VIII

НАРУШЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ХРОМОСОМНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

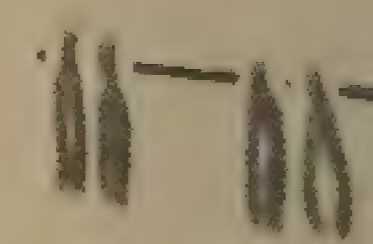
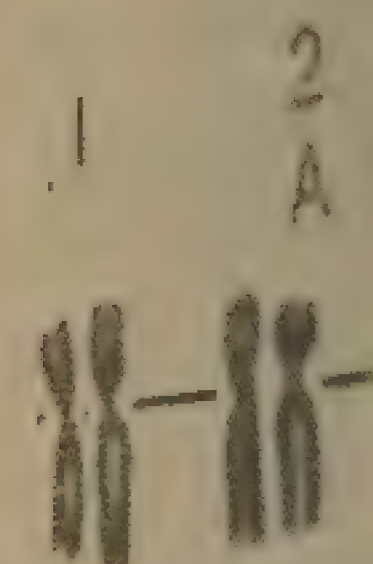
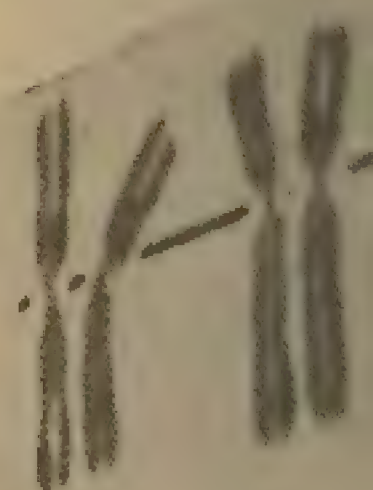
Примерно 1% всех новорожденных появляется на свет с хромосомными аномалиями, ведущими к серьезным последствиям. Из этих аномалий приблизительно 90% приходится на долю анеуплоидий, причем половина всех случаев составляют аутосомные анеуплоидии, а половину — анеуплоидии по половым хромосомам. При некоторых типах анеуплоидии бывает затронута лишь часть клеточных линий, что приводит к мозаицизму. Другие хромосомные аномалии относятся к категории структурных и представляют собой утрату участков хромосом, перестройки хромосомного материала, транслокации и т. д. (гл. II).

Для удобства рассмотрим сначала величины риска для sibсов и других родственников в случаях анеуплоидий. К счастью, ситуации, для которых характерны высокие величины риска, встречаются довольно редко, но некоторые из них, в частности анеуплоидию, определяющую синдром Дауна (трисомия по хромосоме 21), необходимо рассмотреть особо, так как это заболевание довольно широко распространено (фиг. 12).

После трисомии-21 и других видов трисомий, т. е. случаев, когда у обследуемого имеется 47 хромосом вместо нормальных 46, мы рассмотрим транслокацию с «центрическим слиянием». В этих случаях добавочная хромосома присоединяется конец в конец в акроцентрической хромосоме, в результате чего число хромосом не меняется (их 46), но на самом деле имеется дополнительный хромосомный материал и перед нами, по сути дела, случай трисомии.

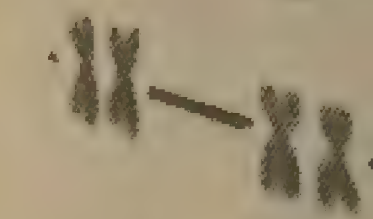
Эти «центрические слияния» определяются различными структурными аномалиями, но поскольку они вызы-

вают синдром Дауна
данной книге логично
типами синдрома
сомиями.



13-15

D



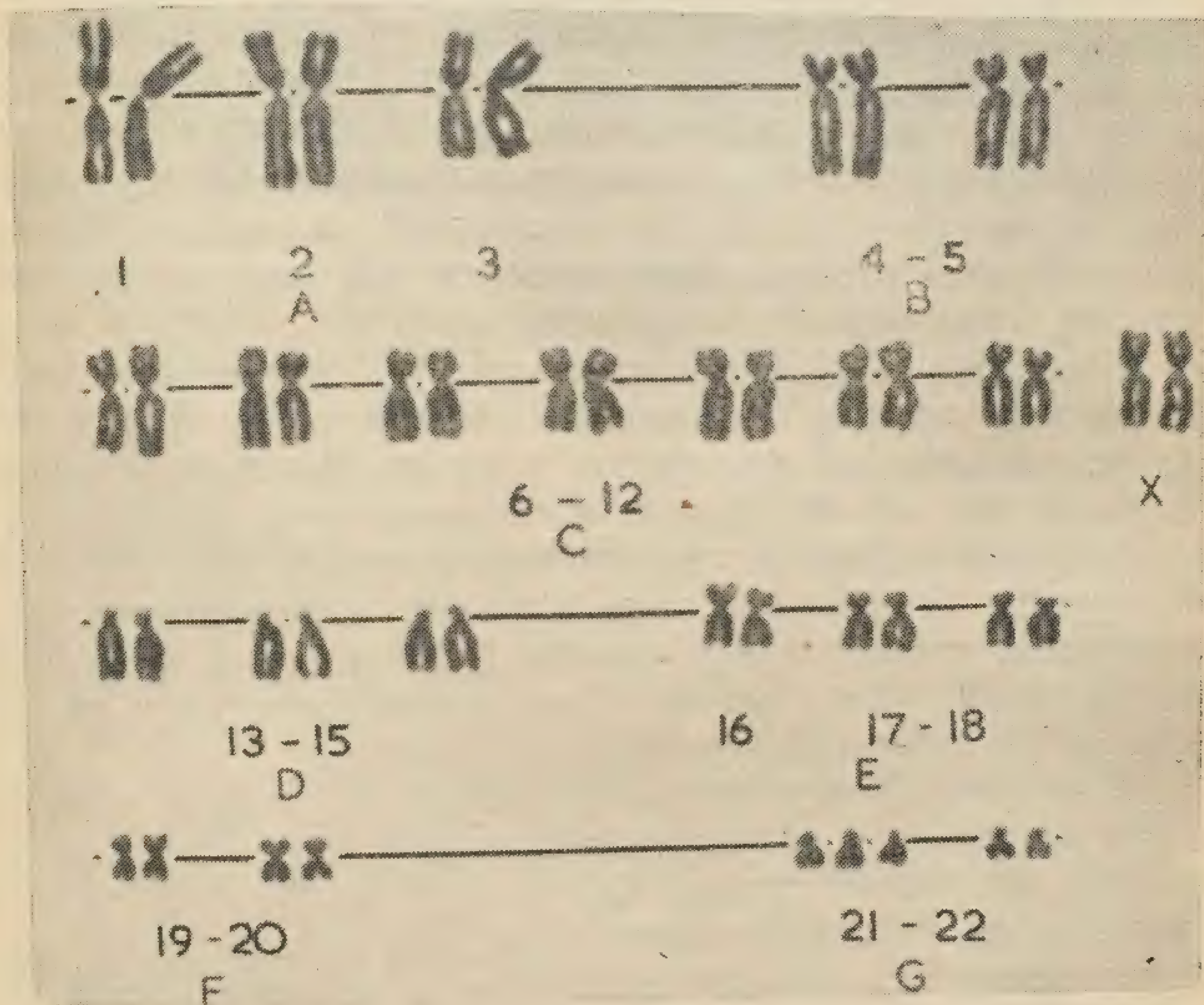
19-20

F

Фиг. 12. К
В группе

В Англии эта
мерно 1 на 600
что в других стра
синдром, как пр
хромосомы в гру
не отличаются д
считается, что к
хромосома 21,

вают синдром Дауна и другие аномалии развития, то в данной книге логичнее рассмотреть их вместе со всеми типами синдрома Дауна и другими аутосомными три-сомиями.



Фиг. 12. Кариотип женщины с синдромом Дауна.
В группе G не 4 хромосомы, а 5 (acrocentric).

СИНДРОМ ДАУНА

В Англии эта патология встречается с частотой примерно 1 на 600 живых новорожденных; имеются данные, что в других странах ее частота примерно такая же. Этот синдром, как правило, вызывается присутствием лишней хромосомы в группе G (21—22). Эти две пары хромосом не отличаются друг от друга по морфологии, и условно считается, что к синдрому Дауна имеет отношение хромосома 21.

В 95% случаев при синдроме Дауна обнаруживаются 47 хромосом, и речь идет о трисомии по хромосоме 21 (свободно лежащая лишняя хромосома легко обнаруживается). В 1% случаев синдрома Дауна отмечается мозаицизм: в организме одновременно присутствуют трисомные (содержащие 47 хромосом) и нормальные (по 46 хромосом) клеточные линии. Это, по-видимому, минимальная частота мозаицизма; нет сомнения в том, что она может варьировать в различных тканях. Обнаружить мозаицизм по какой-либо клеточной линии, особенно если он представлен небольшим числом клеток, крайне трудно, если вообще возможно.

Примерно в 2% случаев синдрома Дауна лишняя хромосома 21 прикреплена к одной из хромосом группы D (транслокация). В результате у таких больных обнаруживают обычно 46 хромосом. Однако при тщательном исследовании выявляется, что налицо две пары хромосом из группы G и только пять длинных акроцентрических хромосом, типичных для группы D. Последняя хромосома из группы D и лишняя 21 соединены концами и образуют одну субметацентрическую хромосому.

В других 2% случаев синдрома Дауна лишняя хромосома 21 сходным образом прикреплена конец в конец к другой хромосоме группы G; эти случаи будут рассмотрены далее. Описано также несколько случаев транслокации хромосомы 21 или ее части на неакроцентрическую хромосому (т. е. не на D или G). Исследование хромосом у спонтанных абортусов показало, что около половины всех зигот, из которых должны были развиваться дети с синдромом Дауна, элиминируются путем аборта в первые три месяца беременности.

Поскольку величина риска для последующих детей очень сильно зависит от кариотипа родителей и детей, то уместно обсудить способы определения риска с учетом кариотипов членов семьи. Стало быть, необходимой предпосылкой для любого совета родителям должно быть исследование кариотипов пораженного ребенка и обоих родителей. Это имеет особое значение в тех случаях, когда пораженный ребенок рождается у относительно молодой матери.

ВЕЛИЧИНА

Синдром Дауна

Как было указ
у 95% всех детей
тип имеют в виду,
ме Дауна. Данная
результате нерасх
синдрома Дауна с
аргументом в полн
ниях развития ма
этот синдром мож
пример при митот
плода, в результа
одну клетку при п
гой комплементар

Хотя известно,
мосомами бывают
матери и не завися
генетического кон
группе, где возраст
кого синдрома Дау
терей; затем частот
чением возраста ма
нает круто расти с

Нет никаких сом
родителей с нормал
ребенок с 47-хром
ность этого синдро
можно ожидать на
это можно отнести
у родителей (см. н
ществований в нек
нерасхождению хром
только по хромосом
половым хромосомам
сов.

Наблюдения свид
ры (генетическое пр
хромосом и наследст

ВЕЛИЧИНЫ РИСКА ДЛЯ СИБСОВ РЕБЕНКА
С СИНДРОМОМ ДАУНА*Синдром Дауна с 47 хромосомами (трисомия-21)*

Как было указано выше, такой кариотип встречается у 95% всех детей с этим синдромом; именно этот кариотип имеют в виду, когда говорят о классическом синдроме Дауна. Данная аномалия возникает, как правило, в результате нерасхождения хромосом в мейозе; связь синдрома Дауна с возрастом матери является сильным аргументом в пользу того, что причина лежит в нарушениях развития материнских половых клеток. Однако этот синдром может возникать и другими путями, например при митотических делениях оогониев женского плода, в результате попадания обеих хромосом 21 в одну клетку при первом делении зиготы и гибели другой комплементарной моносомной клеточной линии.

Хотя известно, что случаи синдрома Дауна с 47 хромосомами бывают двух типов — зависящие от возраста матери и не зависящие от него, тем не менее для целей генетического консультирования важно знать, что в группе, где возраст матерей не достиг 30 лет, частота такого синдрома Дауна почти не меняется с возрастом матерей; затем частота эта медленно повышается с увеличением возраста матерей до 35 лет, после чего она начинает круто расти с возрастом.

Нет никаких сомнений в том, что, после того как у родителей с нормальными наборами хромосом родится ребенок с 47-хромосомным синдромом Дауна, вероятность этого синдрома у последующих детей выше, чем можно ожидать на основе простой случайности. Отчасти это можно отнести за счет необнаруженного мозаицизма у родителей (см. ниже), однако имеются данные о существовании в некоторых семьях предрасположения к нерасхождению хромосом и возникновению трисомии не только по хромосоме 21, но и по другим аутосомам и половым хромосомам, которое часто наблюдается у сибсов.

Наблюдения свидетельствуют о том, что эти факторы (генетическое предрасположение к нерасхождению хромосом и наследственный мозаицизм) приводят к тому,

менимы. Если же ребенок умер, а обследован был только один из родителей, то величину риска необходимо удвоить.

47-хромосомный синдром Дауна при мозаицизме у одного из родителей

В ряде случаев классического синдрома Дауна в тканях одного из родителей, причем совершенно здорового, обнаруживается 10—20% клеток с 47 хромосомами (трисомия-21). Можно предположить, что в этих случаях имеет место мозаицизм половых клеток с образованием 24-хромосомных гамет (дисомия-21). Правда, в разных тканях доля клеток с 47 хромосомами различна и ситуация в гонадах может быть не такой, как в изученной соматической ткани. Все, что можно сделать в таком случае, — это воспользоваться для оценки доли половых клеток с 47 хромосомами средней частотой таких клеток в изученной соматической ткани (или тканях).

Допустим, что доля таких клеток равна X . Мы должны ожидать следующие частоты гамет из половых клеток мозаичных родителей: из 47-хромосомных первичных половых клеток — X нормальных (23-хромосомных) гамет и X дисомных (24-хромосомных) гамет, а из 46-хромосомных первичных половых клеток — $2(1 - X)$ нормальных (23-хромосомных) гамет. Таким образом, доля всех дисомных гамет, имеющих 24 хромосомы, будет $\frac{X}{X + 2(1 - X)} = \frac{X}{2 - X}$. Такой же будет и доля 47-хромосомных зигот. Мы знаем, однако, что около половины всех 47-хромосомных зигот элиминируется при спонтанных абортах; таким образом, ожидаемая частота пораженных синдромом Дауна в потомстве мозаичных родителей будет $\frac{1}{2} \left(\frac{X}{2 - X} \right)$, или, если доля мозаичных соматических клеток была 10 или 20%, то ожидаемая частота синдрома Дауна будет соответственно равна $\frac{1}{38}$ или $\frac{1}{18}$.

Мозаичный 46/47-хромосомный синдром Дауна

После рождения ребенка с мозаичным 46/47-хромосомным синдромом Дауна у родителей с нормальными кариотипами оценка риска с учетом возраста матери про-

водится так же, как и при рождении ребенка с классическим 47-хромосомным синдромом Дауна. Достоверных данных о влиянии возраста матери на частоту мозаицизма нет. Есть основания считать, что иногда такой мозаицизм берет начало от 47-хромосомной зиготы, а 46-хромосомная клеточная линия возникает при утере хромосомы 21 во время дробления зиготы. Так как риски в этом случае редко бывают высокими, то во всех отношениях удобно принять такое объяснение.

46-хромосомный синдром Дауна

Как упоминалось в гл. II, в кариотипе человека есть 5 пар аутосом, у которых короткие плечи очень малы — это так называемые *acrocentric* хромосомы. Три пары из них принадлежат к группе D (13—15), а две — к группе G (21—22).

Любые две из этих *acrocentric* хромосом могут соединиться друг с другом конец в конец с образованием общей центromеры. Как это происходит, еще в точности не установлено. Вероятно, сначала возникает разрыв вблизи центromеры одной из хромосом и потеря этой центromеры; затем оставшаяся часть хромосомы прикрепляется к центromере другой *acrocentric* хромосомы. Поэтому возможны комбинации D и G или G и G.

Примерно в 2% случаев синдром Дауна возникает в результате D/G-транслокации и является 46-хромосомным.

СПОРАДИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ D/G-ТРАНСЛОКАЦИОННОГО СИНДРОМА ДАУНА

Примерно в половине таких случаев кариотипы обоих родителей нормальны. Это позволяет предположить, что данная хромосомная аномалия возникает в мейозе у одного из родителей и является, в сущности, новой мутацией. Описаны редкие случаи синдрома Дауна с мозаицизмом по нормальным 46-хромосомным клеткам и 46-хромосомным клеткам с D/G-транслокацией при нормальных хромосомных наборах у родителей. В каждом из этих случаев риск для следующего ребенка невелик и величину его можно взять из таблицы (табл. 5).

Наследственная D/G-транслокация

Когда в мейозе происходит типичная D/G-транслокация (одна, прикрепившаяся к хромосоме D, другая свободная) не происходит расхождения по разным полюсам. Тогда в гамете будет только 22 хромосомы (две свободные хромосомы 21 и соединенная хромосома D и 21). В соединении такой гаметы с нормальной гаметой родителя образуется 45-хромосомный набор (одна свободная хромосома D/21, похожая на нормальную хромосому 21). Такой индивидуум будет бесплодным, поскольку он обладает недостатком хромосомы 21. В кариотипе матери (или отца) будет одна свободная хромосома 21 и одна хромосома D/21, похожая на нормальную хромосому 21. В кариотипе матери (или отца) будет одна свободная хромосома 21 и одна хромосома D/21, похожая на нормальную хромосому 21. В кариотипе матери (или отца) будет одна свободная хромосома 21 и одна хромосома D/21, похожая на нормальную хромосому 21.

Расщепление гамет при D/G-транслокации

Теоретически у такого родителя возможны четыре типа гамет: нормальная хромосома 21, хромосома D/21, хромосома D и хромосома 21. В кариотипе матери (или отца) будет одна свободная хромосома 21 и одна хромосома D/21, похожая на нормальную хромосому 21. В кариотипе матери (или отца) будет одна свободная хромосома 21 и одна хромосома D/21, похожая на нормальную хромосому 21. В кариотипе матери (или отца) будет одна свободная хромосома 21 и одна хромосома D/21, похожая на нормальную хромосому 21.

Наследование D/G-транслокационного синдрома Дауна

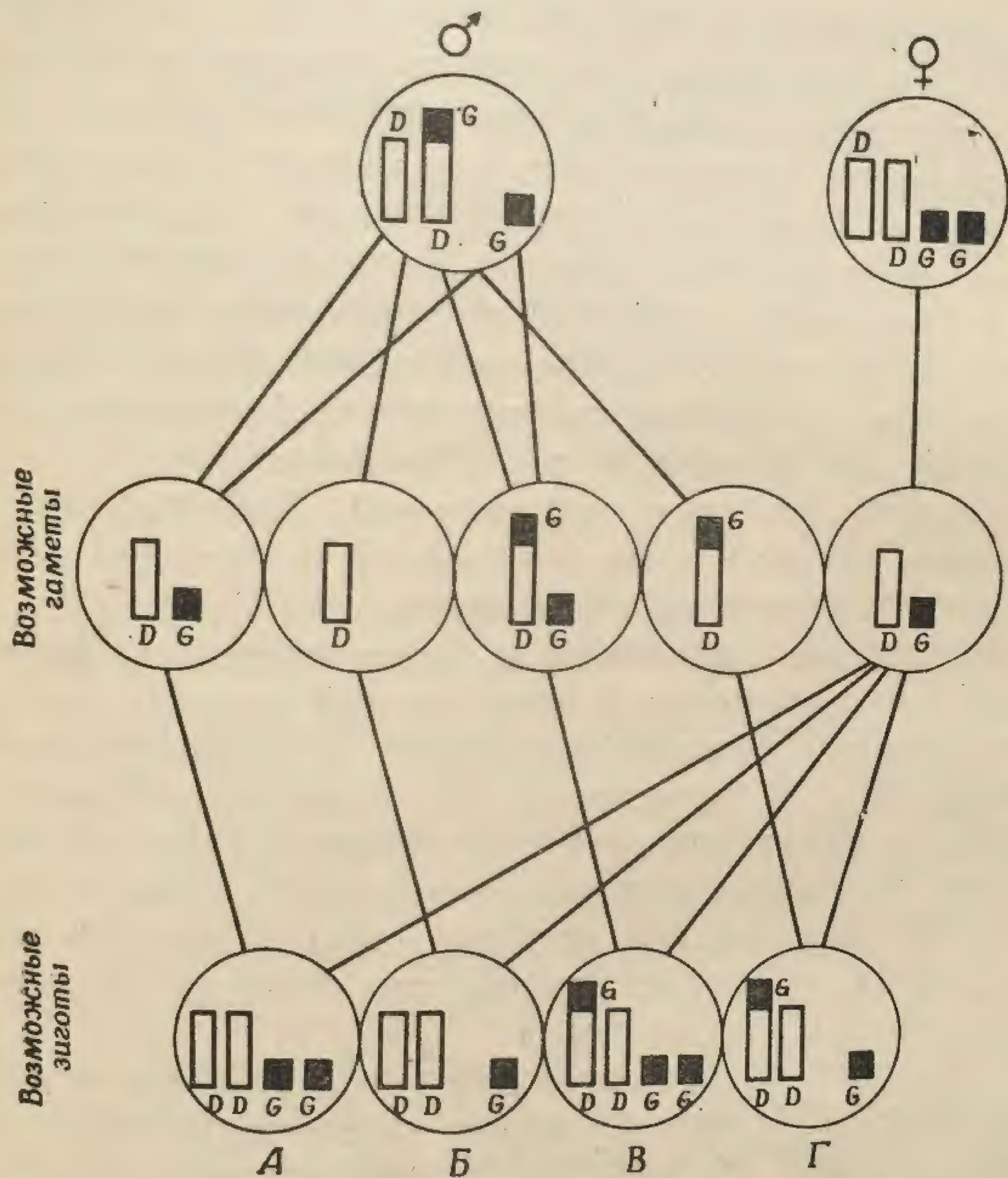
Когда в мейозе происходит центрическое слияние по типу D/G, может случиться так, что две хромосомы 21 (одна, прикрепившаяся к хромосоме из группы D, а другая свободная) не попадают в одну и ту же гамету, а расходятся по разным. Тогда одна из гамет будет иметь только 22 хромосомы (две хромосомы D, ни одной свободной хромосомы 21 и составную хромосому D/21). При соединении такой гаметы с нормальной гаметой другого родителя образуется 45-хромосомная зигота (пять хромосом D, одна свободная хромосома 21 и одна составная хромосома D/21, похожая на хромосому из группы C). Такой индивидуум будет фенотипически нормальным, поскольку он обладает полным набором хромосом без нехватки или избытка хромосомного материала; речь идет о сбалансированной транслокации. На фиг. 13 (А и Б) представлены соответственно кариотипы ребенка с транслокационным 46-хромосомным синдромом Дауна и его матери; в кариотипе матери 45 хромосом (сбалансированная транслокация).

Расщепление гамет при сбалансированной D/G-транслокации у одного из родителей

Теоретически у такого родителя возможно образование множества различных типов гамет, однако практически они сводятся только к четырем. На фиг. 14 представлена схема возможных типов гамет и зигот в случае брака между индивидуумом со сбалансированной D/G-транслокацией и нормальным партнером.

Следует отметить, что имеется только три жизнеспособных типа зигот (А, Б и Г), и если не происходит никаких нарушений при расщеплении, то надо ожидать, что все три типа возникают с одинаковой частотой. В результате у $\frac{1}{3}$ потомства от такого брака будет синдром Дауна, $\frac{1}{3}$ будет фенотипически и кариотипически нормальной, а $\frac{1}{3}$ будет фенотипически нормальной, но в кариотипе будет сбалансированная D/G-транслокация.

Однако по неизвестным причинам в действительности пораженной оказывается значительно меньшая доля по-



Фиг. 14. Расщепление гамет в случае 46-хромосомной сбалансированной D/G-транслокации у отца — «носителя» синдрома Дауна.

Носителем является отец. У матери нормальный хромосомный набор. Хромосома 21 (из группы G) обозначена черным. Из всех возможных зигот A представляет собой зиготу с нормальным кариотипом. Зигота B моносомна по хромосоме 21 (G) и, вероятно, элиминируется до или сразу после имплантации. V — зигота, в которой, помимо двух свободных хромосом группы D; одна, прикрепленная благодаря центрическому слиянию к хромосоме группы D; в результате наблюдается трисомия 21; из такой зиготы развивается ребенок с синдромом Дауна. Зигота G имеет только одну свободную хромосому 21, а другая прикреплена к хромосоме из группы D; из такой зиготы возникает носитель, подобный отцу (сбалансированная транслокация).

томства. Этот факт отчасти объясняется ранней элиминацией зигот, а главным образом, вероятно, неспособностью несбалансированных гамет к мейозу и оплодотворению.

Вероятность появления синдрома Дауна в потомстве носителя D/G-транслокации с 45 хромосомами

Определить риск для потомства при сбалансированной D/G-транслокации у одного из родителей крайне трудно не только потому, что соответствующих данных очень мало, но и потому, что они сильно искажены из-за различий в методах идентификации. Фактически все семьи, в которых наблюдается расщепление по транслокациям, идентифицируются на основании появления по крайней мере одного случая синдрома Дауна. Кроме того, мы знаем, что семьи, где поражено больше одного индивидуума, не являются случайной выборкой, а специально подобраны для публикаций. Никаких способов для оценки степени этих искажений и внесения соответствующих поправок не существует.

Аналогичные трудности мешают выяснить, меняется ли риск для потомства в зависимости от того, кто является носителем сбалансированной D/G-транслокации — отец или мать. В зависимости от методов анализа, применяемых с целью снизить указанные искажения, можно получить большие различия в оценках риска, при этом чем строже анализ, тем меньше данных, которые можно использовать, и соответственно тем больше доверительные интервалы оценки риска.

По мнению авторов этой книги, при наличии у одного из родителей D/G-транслокации (независимо от пола родителя, а также от того, идентифицирована ли она на основании рождения больного ребенка или у родственника такого ребенка) риск возникновения в потомстве синдрома Дауна, как правило, лежит между $\frac{1}{10}$ и $\frac{1}{30}$. В свете существующей неопределенности считается возможным указывать риск в $\frac{1}{10}$, если носителем транслокации является мать, и в $\frac{1}{15}$, если носитель отец. Это не очень удовлетворительное компромиссное решение, и остается только надеяться, что трудности, стоящие на пути более точной оценки, будут в скором времени преодолены. Вероятность того, что непораженный ребенок такого индивидуума будет иметь 45 хромосом и окажется

ся носителем сбалансированной транслокации. Вероятность выше $\frac{1}{2}$, но не более $\frac{1}{2}$.
46-хромосомная сбалансированная транслокация с 45 хромосомами

Центрическое расщепление происходит при сбалансированной D/G-транслокации. Оценки риска для синдрома Дауна являются приблизительными при нормальном хромосомном анализе. В случаях при оценке данными из табл. 5.

Характер потомства при G/G-транслокации

В редких случаях сбалансированная 45 хромосомная и G/G-транслокация существенно различаются. В значительной степени идет речь — 22 индивидуума, имеющего в кариотипе транслокацию 21/21, могут оказаться носителями, без составной хромосомы 21/21; такие гаметы могут иметь 23 хромосомы, включая транслокацию 21/21 и свободную хромосому 21/21; такой ребенок будет иметь синдром Дауна.

Поэтому, если при анализе родителей 45 хромосомная транслокация представляется здоровым ребенком, то мы мало знаем о величине риска для такой транслокации. Вероятность того, что ребенок будет иметь 45 хромосом и окажется носителем сбалансированной транслокации, является приблизительной оценкой. Вероятность выше $\frac{1}{2}$, но не более $\frac{1}{2}$.

ся носителем сбалансированной транслокации, по-видимому, выше $\frac{1}{2}$, но и эта оценка вполне приемлема.

46-хромосомный синдром Дауна с G/G-транслокацией

Центрическое слияние с образованием G/G-транслокации происходит примерно с такой же частотой, как и D/G-транслокации. Однако 80—90% всех таких случаев синдрома Дауна являются спорадическими и возникают при нормальном хромосомном наборе у родителей. В этих случаях при оценке риска следует руководствоваться данными из табл. 5.

Характер потомства при сбалансированной G/G-транслокации у одного из родителей

В редких случаях обнаружения у одного из родителей 45 хромосом и G/G-транслокации последствия могут существенно различаться, поскольку риск для потомства в значительной степени зависит от того, о какой транслокации идет речь — 22/21 или 21/21. В организме индивидуума, имеющего в кариотипе 45 хромосом и транслокацию 21/21, могут образоваться гаметы с 22 хромосомами, без составной хромосомы 21/21; в этом случае зиготы будут нежизнеспособными. Другие гаметы будут иметь 23 хромосомы, включая составную хромосому 21/21; такие гаметы при соединении с нормальными гаметами другого родителя образуют зиготу с хромосомой 21/21 и свободной хромосомой 21 от нормального родителя; такой ребенок будет всегда поражен синдромом Дауна.

Поэтому, если при наличии в кариотипе одного из родителей 45 хромосом и G/G-транслокации в семье родится здоровый ребенок, то можно предположить, что транслокация представляет собой вариант 21/22. Мы пока мало знаем о величине риска для потомства родителей с такой транслокацией, и все, что мы можем, — это сослаться на величину риска, которую мы приводим обычно для D/G-транслокации, т. е. $\frac{1}{10}$. И здесь вероят-

ность того, что непораженный ребенок является носителем сбалансированной транслокации, составляет $\frac{1}{2}$.

Если мы встречаемся с ситуацией, когда в семье первым родился ребенок, в кариотипе которого мы обнаруживаем 46 хромосом и G/G-транслокацию, и при этом один из родителей является носителем сбалансированной транслокации, а других носителей транслокации в семье нет, то приходится решать вопрос, о каком варианте транслокации идет речь — 21/21 (когда должны рождаться только пораженные дети) или же 21/22. Мы не знаем относительной частоты этих двух возможностей. Пожалуй, лучше всего в таких случаях принять величину риска для последующего ребенка, равной не менее $\frac{1}{2}$; но если уже родились два пораженных ребенка, то, по всей видимости, такие родители не могут иметь здоровых детей.

ТРИСОМИЯ ПО ХРОМОСОМАМ ГРУППЫ D ПРИ СИНДРОМЕ ПАТАУ И ПО ХРОМОСОМАМ ГРУППЫ E ПРИ СИНДРОМЕ ЭДВАРДА

При этих синдромах приходится решать те же вопросы и применять те же методы исследования, что и при синдроме Дауна. В первую очередь необходимо установить, имеем ли мы дело с трисомией (47 хромосом) или с несбалансированной транслокацией (46 хромосом). В любом случае необходимо исследовать кариотип родителей. Если в кариотипе одного из родителей мы обнаруживаем 45 хромосом и сбалансированную транслокацию, то величина риска для потомства очень велика. Насколько она велика, определить трудно, так как есть веские основания считать, что большинство носителей 45-хромосомных несбалансированных транслокаций погибают на ранних стадиях эмбриогенеза. Вероятно, около половины фенотипически нормальных детей будут сбалансированными носителями, и риск, что следующий ребенок после пораженного также будет больным, составит $\frac{1}{10}$.

Хотя частота р...
мосомным кариоти...
возрастом матери,
так четко, как для
лагаем достаточны...
рического риска. Кр...
синдромов значите...
на. Можно лишь у...
ребенка очень нев...
лей детей с трисом...
не описано.

ДРУГИЕ А

Известны трисо...
16). Однако в неко...
исхождении добав...
лучи сходными с...
обычно более мелк...
Есть много сооб...
положительно по х...
мом Дауна), но кл...
этом чрезвычайно...
ваться в том, что...
гда создается впе...
ная акроцентричес...
делеции одной из...
случаи триссо...
мосоме 16) или по...
нии с мозаицизм...
хромосомам групп...
мы, тем не мене...
мощью радиавтор...
сое имеют два...
мы. Поскольку опр...
возможности нор...
При условии нор...
ственно, что мож...
дующего ребенка...
Считалось, что...
детальна, так ка

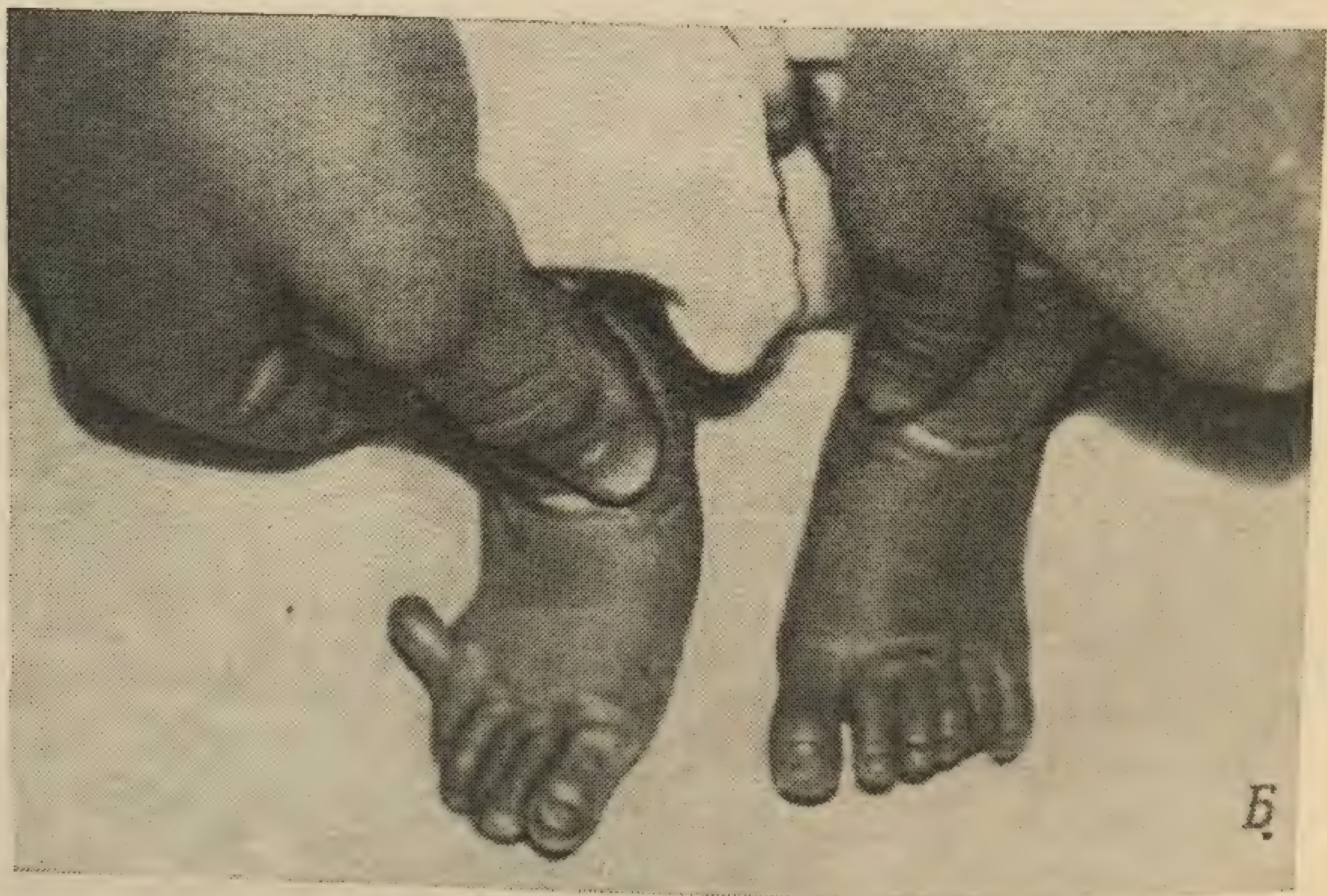
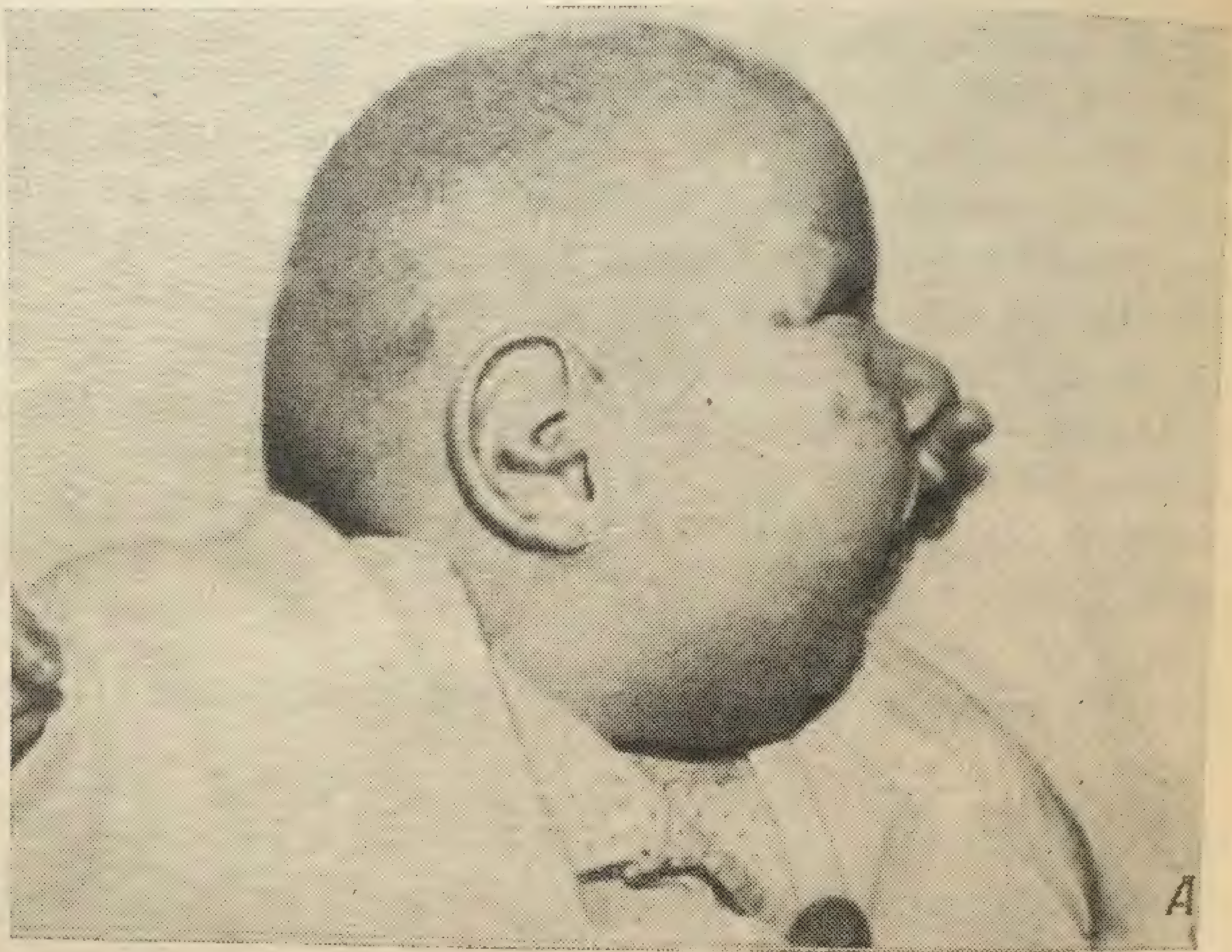
Хотя частота рассматриваемых синдромов с 47-хромосомным кариотипом, по-видимому, увеличивается с возрастом матери, все же это увеличение выражено не так четко, как для синдрома Дауна. Пока мы не располагаем достаточными данными для определения эмпирического риска. Кроме того, средняя частота обоих этих синдромов значительно ниже, чем частота синдрома Дауна. Можно лишь утверждать, что риск для следующего ребенка очень невысок. Случаев мозаицизма у родителей детей с трисомией по хромосомам групп D и E пока не описано.

ДРУГИЕ АУТОСОМНЫЕ АНЕУПЛОИДИИ

Известны трисомии по другим аутосомам (фиг. 15 и 16). Однако в некоторых случаях нет уверенности в происхождении добавочных хромосом, поскольку они, будучи сходными с хромосомами определенной группы, обычно более мелки.

Есть много сообщений о трисомии по группе G (предположительно по хромосоме 22, не связанной с синдромом Дауна), но клинические картины у пораженных при этом чрезвычайно разнообразны, и не приходится сомневаться в том, что речь идет о гетерогенной группе. Иногда создается впечатление, что очень короткая добавочная акроцентрическая хромосома является результатом делеции одной из аутосом, вероятно из группы E. Описаны случаи трисомии по хромосомам группы C (по хромосоме 16) или по хромосомам группы F, часто в сочетании с мозаицизмом. Хотя трисомии по X-хромосоме и хромосомам группы C морфологически трудно различимы, тем не менее их можно дифференцировать с помощью радиавтографии. В случае трисомии по X-хромосоме имеются две поздно реплицирующиеся X-хромосомы. Поскольку эти типы трисомии очень редки, то нет возможности определить риск для следующего ребенка. При условии нормального кариотипа у родителей единственно, что можно утверждать, — это что риск для следующего ребенка невелик.

Считалось, что моносомия по одной из аутосом всегда летальна, так как до самого последнего времени подоб-



Фиг. 15. Трисомия по хромосомам 13—15.
А. У ребенка выраженная заячья губа и волчья пасть, маленькие глаза; низко посаженные уши и незначительная аринэнцефалия. Б. Двусторонняя полидактилия у того же ребенка.

Фиг. 16. Трисомия по хромосомам 13—15.
У ребенка выражена заячья губа и волчья пасть, характерная деформация рук.



Фиг. 16. Трисомия по хромосомам 17—18.
 у ребенка выражена заячья губа (не постоянный признак), короткая шея
 и характерная деформация рук. Внизу показана стопа, типичная для три-
 сомии-17—18.

ные аномалии обнаруживались только у абортусов. Появились сообщения о моносомии по хромосомам группы G, проявляющейся различными аномалиями. Опять-таки моносомная линия может встречаться одновременно с нормальной клеточной линией. Моносомия по хромосомам группы G оказалась клинически гетерогенной, и поэтому нельзя исключить возможность транслокации части недостающей хромосомы группы G на другие хромосомы. Во всех этих случаях хромосомные наборы у родителей нормальны, и поэтому риск для следующего ребенка невелик.

ПОЛИПЛОИДИЯ

Триплоидия (69 хромосом) была обнаружена в некоторых случаях у ранних абортусов. Кроме того, описаны случаи одновременного присутствия в организме диплоидных и триплоидных клеточных линий. Случаи эти настолько редки, что риск для следующего ребенка, как правило, минимален.

СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ АУТОСОМ

В основе структурных аномалий хромосом лежит один или несколько разрывов в одной или в разных хромосомах. Поведение хромосом или хроматид после разрыва на различных стадиях митоза и мейоза настолько сложно, что дать краткое и одновременно точное объяснение происхождения некоторых структурных перестроек хромосом практически невозможно.

ДЕЛЕЦИИ, ИЛИ НЕХВАТКИ ХРОМОСОМНОГО МАТЕРИАЛА

В результате разрыва часть хромосомы может быть утрачена. Это явление носит название «делеции», «нехватки», или «частичной моносомии». Утрата больших участков хромосом обычно несовместима с жизнью и приводит к гибели зиготы до имплантации или к аборту. Создается впечатление, что в хромосомах имеются участки, в частности в области вторичных перетяжек, где разрывы происходят особенно часто; однако идентифицировано пока только несколько таких участков. Делецию обычно обнаруживают на основании того, что хромосомы в со-

матической клетке кон-
пляется деления лишь
хромосомного матери-
бенка обнаружена на-
димо исследовать кари-
лансированной трансло-
жет быть причиной об-

Две наиболее хоро-
лещи короткого плеч-
Различить эти две пар-
диоавтографии. Делец-
связана с синдромом
роткого плеча — хромо-
аномалией.

Если при наличии д-
сомной аномалии у род-
личины риска для си-
Однако в том случае,
участок хромосомы, не
возможность сбалансир-
из родителей, а в тако-
ребенка может оказать-

УДВОЕНИЕ ЧАСТИ

Встречаются случаи
ся непарные хромосомы
аутосом ведет себя нор-
разуют пару, так как у-
ное или короткое) коро-
цию иногда называют ча-
ума — структурной гете-
правило, обнаруживают
этом у родителей иногда
транслокация, а иногда

РЕЦИПРОКН-
ХРОМОСОМ
Если в мейозе прои-
сомах, то возможен
скими фрагментами. П-
фиг. 17, А и Б.

матической клетке конъюгируют не по всей длине; выявляется делеция лишь при достаточно большой утрате хромосомного материала. Во всех случаях, когда у ребенка обнаружена или подозревается делеция, необходимо исследовать кариотип родителей; так, наличие сбалансированной транслокации у одного из родителей может быть причиной образования аномальных гамет.

Две наиболее хорошо изученные делеции — это делеции короткого плеча хромосом 4 или 5 (группа В). Различить эти две пары хромосом можно с помощью радиоавтографии. Делеция короткого плеча хромосомы 5 связана с синдромом «кошачьего крика», а делеция короткого плеча — хромосомы 4 — не с такой определенной аномалией.

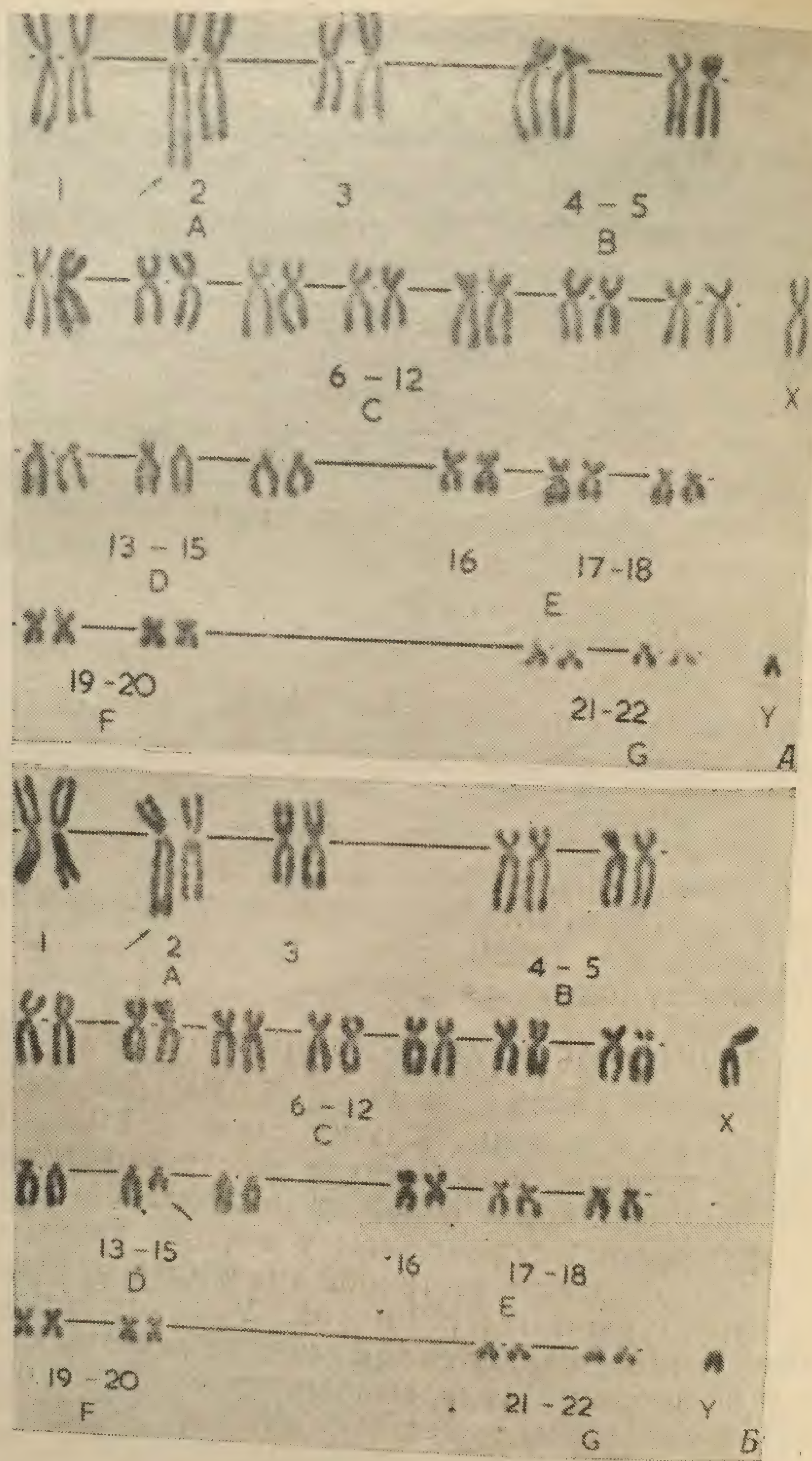
Если при наличии делеции у ребенка никакой хромосомной аномалии у родителей не обнаруживается, то величины риска для sibсов, по-видимому, очень малы. Однако в том случае, когда утрачен очень маленький участок хромосомы, нельзя категорически отвергнуть возможность сбалансированной транслокации у одного из родителей, а в таком случае риск для следующего ребенка может оказаться высоким.

УДВОЕНИЕ ЧАСТИ ХРОМОСОМНОГО МАТЕРИАЛА

Встречаются случаи, когда у ребенка обнаруживаются непарные хромосомы. В этих случаях 21 из 22 пар аутосом ведет себя нормально, а две оставшиеся не образуют пару, так как у одной из них одно плечо (длинное или короткое) короче, чем у другой. Такую ситуацию иногда называют частичной трисомией, а индивидуума — структурной гетерозиготой. У таких детей, как правило, обнаруживаются различные аномалии. При этом у родителей иногда выявляется сбалансированная транслокация, а иногда нет.

РЕЦИПРОКНЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ ХРОМОСОМНОГО МАТЕРИАЛА

Если в мейозе происходят разрывы в двух хромосомах, то возможен реципрокный обмен ацентрическими фрагментами. Пример такого случая приведен на фиг. 17, А и Б.



Фиг. 17. D/A-транслокация у ребенка и его отца.

А. Кариотип пораженного ребенка. Стрелкой указана хромосома 2 с аномально длинным плечом. Б. Кариотип отца, в котором стрелкой указана та же аномальная хромосома 2 и очень маленькая хромосома из группы D. Предполагается, что аномальная хромосома 2 возникла из нормальной хромосомы 2 и участка хромосомы из группы D. Таким образом, у отца имеется полный набор хромосом, у сына же присутствует добавочный участок хромосомы из группы D, что, по-видимому, является причиной множественных аномалий.

Индивидуум с Р
ный набор хромосом
фенотипически по
низме могут возник

Возможные
гаметы

Возможные
зиготы

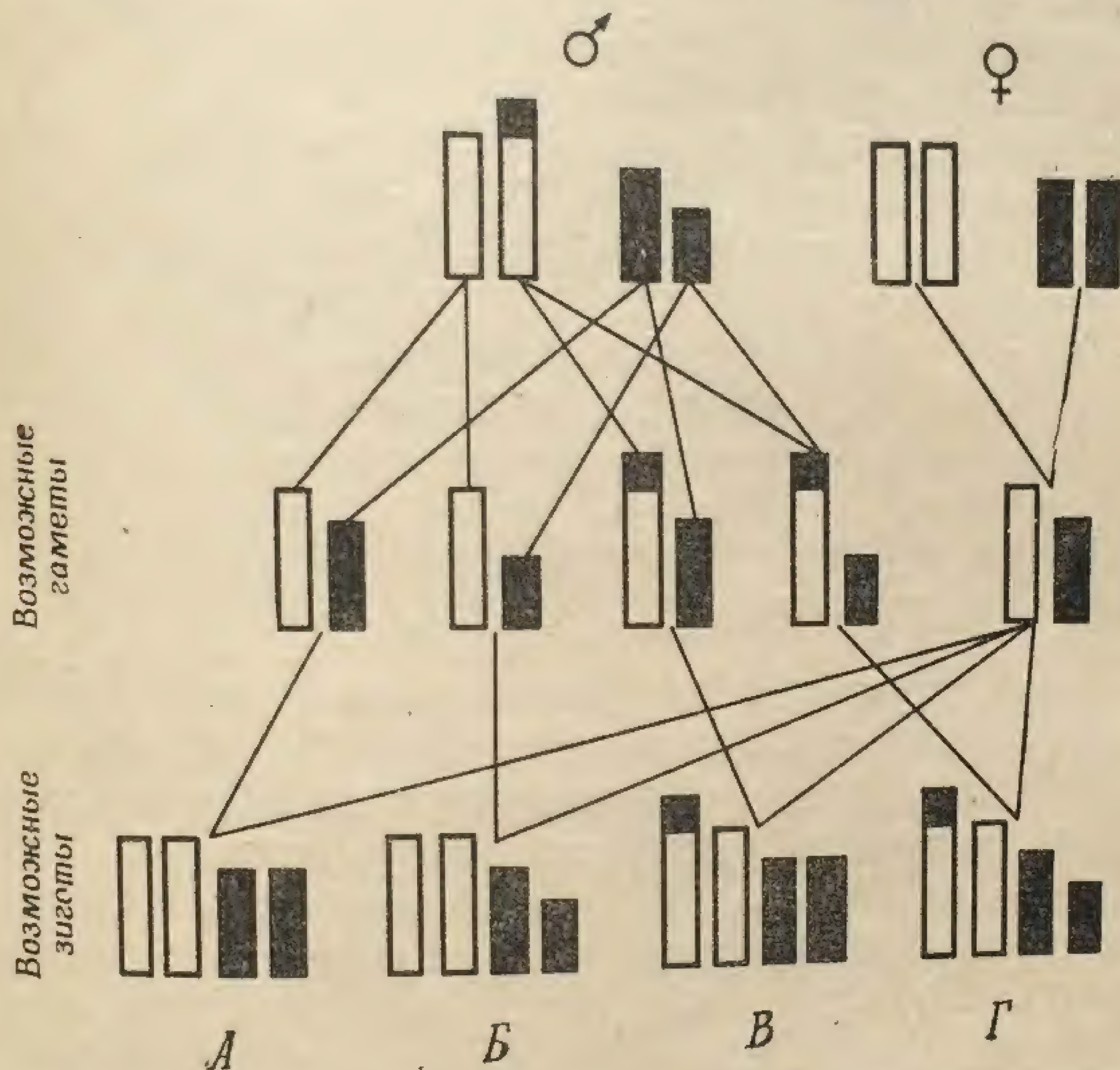
Фиг. 18. Расщепление
аутосом

Носителем является отец, у
хромосоме из другой пары.
имеет делецию участка более
тога); в зиготе В участок
хромосоме; зигота Г имеет с

такого рода приведена
локаций с центрическ
разование многих тип
мы приведем лишь чет
ся типа.

Теоретически возмож
ровну нормальные, сба
тельно фенотипически
несбалансированных х
ми и нехватками. К

Индивидуум с реципрокной транслокацией имеет полный набор хромосомного материала и, следовательно, фенотипически нормален. Однако в его (или ее) организме могут возникать аномальные гаметы. Ситуация



Фиг. 18. Расщепление гамет и зигот при транслокации участка аутосомы у одного из родителей.

Носителем является отец. Участок хромосомы из одной пары прикреплен к хромосоме из другой пары. Зигота А — с нормальным кариотипом; зигота В имеет делецию участка более короткой хромосомы (несбалансированная зигота); в зиготе В участок короткой хромосомы транслоцирован на длинную хромосому; зигота Г имеет сбалансированную транслокацию (как у отца).

такого рода приведена на фиг. 18. Как и в случае транслокаций с центрическим слиянием, здесь возможно образование многих типов гамет. Однако ради простоты мы приведем лишь четыре наиболее часто встречающихся типа.

Теоретически можно ожидать, что образуются поровну нормальные, сбалансированные (и предположительно фенотипически нормальные) зиготы и два типа несбалансированных зигот с реципрокными дупликациями и нехватками. Каждая из последних двух типов зи-

гот или обе они могут либо рано погибнуть, либо из них развиваются пораженные организмы. По имеющимся данным, в большинстве известных до сих пор случаев из зигот одного типа развиваются аномальные дети, а зиготы другого типа гибнут в раннем эмбриогенезе (до или после имплантации).

К этому выводу пришли на том основании, что в потомстве одного родителя редко обнаруживаются оба типа несбалансированных зигот. Кроме того, мы знаем, что у других млекопитающих гибель зигот в раннем эмбриогенезе происходит довольно часто. Однако комплементарные зиготы таких типов были обнаружены у двух абортусов и у двух детей с различными аномалиями.

ОЦЕНКА РИСКА ПРИ НЕХВАТКАХ, ДУПЛИКАЦИЯХ И РЕЦИПРОКНЫХ ТРАНСЛОКАЦИЯХ

Во всех случаях обнаружения каких-либо хромосомных аномалий необходимо исследовать кариотип родителей. Настоятельно рекомендуется не обсуждать с родителями вопрос о риске до консультации с опытным цитогенетиком. Часто не удастся полностью исключить вероятность сбалансированной транслокации у одного из родителей. Нам представляется невозможным дать общую оценку риска, и потому каждую ситуацию следует рассматривать отдельно.

КОЛЬЦЕВЫЕ И ДИЦЕНТРИЧЕСКИЕ ХРОМОСОМЫ

Иногда разрывы хромосом на некоторых стадиях мейоза или митоза приводят к образованию аномальных хромосом, имеющих форму кольца или дицентрического фрагмента. Мы не располагаем достаточным количеством данных о влиянии этих нарушений на величину риска для sibсов; однако в большинстве случаев таких аномалий отмечены множественные аномалии и резко выраженная умственная отсталость.

АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Анеуплоидия и мозаицизм по половым хромосомам встречаются довольно часто. Приблизительная частота рождений индивидуумов с комплексом XO (45 хромосом

с одним X-хромосомом (и XXXY) — около 2/1000; мужья вольно часто анеуплоидны одновременно с женой. В случае анеуплоидии ставит примерно 1/100 хромосом встречаются в них кратко оставшиеся половые хромосомы в ответствии «хромосомы» встречаются не очень часто с ХУ.

Анеуплоидию по анализе ядерного по числу телец полового всегда на единицу м, однако, помнить, что клетки к клетке; так у женщин с ко доля будет иметь три

ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ С АНЕУПЛОИДИЕЙ ИЛИ МОЗАИЦИЗМОМ П

Риск для sibсов ре хромосомам должен б уплоидии по половым мозаицизмом у нескольких 1/100.

За отдельными неск ми хромосомными аномалиями, когда у женщины хромосомный комплекс половых хромосом XXXX обычно отмеченного цикла и раннее наступления у них детей не встречаются индивиду

с одной X-хромосомой) составляет $1/3000$; женщин XXX (и XXXX) — около $1/1000$; мужчин ХХУ (и ХХХУ) — около $2/1000$; мужчин ХУУ (и ХХУУ) — около $1/1000$. Довольно часто анеуплоидия по половым хромосомам встречается одновременно с мозаицизмом. Если учесть все случаи анеуплоидии по X-хромосоме, то частота их составит примерно $1/200$. Структурные аномалии половых хромосом встречаются реже; в ходе изложения мы на них кратко остановимся. Транслокации с участием половых хромосом исключительно редки. Случаи несоответствия «хромосомного» пола фенотипическому встречаются не очень часто; обычно это женщины с комплексом ХУ.

Анеуплоидию по X-хромосоме можно обнаружить при анализе ядерного пола клетки (гл. II). Известно, что число телец полового хроматина (телец Барра) в клетке всегда на единицу меньше числа X-хромосом. Следует, однако, помнить, что число таких телец варьирует от клетки к клетке; так, среди клеток слизистой рта, взятых у женщин с комплексом XXXX, лишь небольшая доля будет иметь три тельца Барра.

ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ ПОТОМСТВА ИНДИВИДУУМОВ С АНЕУПЛОИДИЕЙ ПО ПОЛОВЫМ ХРОМОСОМАМ ИЛИ МОЗАИЦИЗМОМ ПО ЛИНИИ АНЕУПЛОИДНЫХ КЛЕТОК

Риск для sibсов ребенка с анеуплоидией по половым хромосомам должен быть очень мал, хотя случаи анеуплоидии по половым хромосомам или по аутосомам с мозаицизмом у нескольких детей в семье описаны. В отсутствие мозаицизма у родителей риск не превышает $\frac{1}{100}$.

За отдельными исключениями, индивидуумы с такими хромосомными аномалиями стерильны. Описаны случаи, когда у женщины ХО были дети с нормальным комплексом половых хромосом. Хотя у женщин с комплексом XXX обычно отмечаются расстройства менструального цикла и раннее наступление климакса, случаи рождения у них детей не так уж редки, причем среди них встречаются индивидуумы с различными комплексами,

в том числе XX, XY, XXY и XXX. Так как нам не известно, сколько неидентифицированных женщин с комплексом XXX имеют детей, определить риск для потомства довольно трудно. Однако для некоторых аномалий по X-хромосоме риск определенно меньше $\frac{1}{2}$ и, вероятно, ближе к $\frac{1}{10}$. Описано несколько фертильных мужчин с комплексом XXY, однако факт их отцовства был точно установлен лишь в единичных случаях; вполне возможно, что при этом имел место мозаицизм. Поскольку нет точных данных, можно лишь предположить, что риск для потомства в подобных случаях, вероятно, такой же, как и для потомства женщин с комплексом XXX. Не больше можно сказать и о риске для потомства мужчин с комплексом XYY. Возможно, что некоторые мужчины с таким генотипом фертильны, однако это не было доказано. Описаны случаи, когда мужчины с комплексом XYY без признаков мозаицизма также были фертильны. Об анеуплоидном потомстве у таких индивидуумов не сообщалось, но ведь хромосомный анализ производится далеко не всегда. Описан всего один случай, когда у отца с мозаицизмом типа XY/XYY родился сын с комплексом XYY. Если мужчина с комплексом XYY фертилен, то риск появления анеуплоидного ребенка, вероятно, выше $\frac{1}{10}$.

Индивидуумы с мозаицизмом, идентифицированные при клиническом обследовании, обычно стерильны. В тех редких случаях, когда мозаицизм у родителя идентифицируется на основании появления ребенка с анеуплоидией по X-хромосоме, необходима дополнительная консультация со специалистом-цитогенетиком.

СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Большая часть этих аномалий связана с делецией или образованием изохромосом по X-хромосоме. Образование изохромосом по длинному плечу X-хромосомы (т. е. когда короткие плечи отсутствуют) приводит к клиническим проявлениям, сходным с синдромом Тернера. Изохромосомы по короткому плечу вызывают не-

которую степень яичников. Делеция или образование короткого плеча ведет к появлению синдрома Тернера, который характерен для развития.

Ни одна из таких аномалий не имеет детей, хотя описано несколько случаев рождения детей с мозаицизмом по длинному плечу X-хромосомы. Вполне нормальное развитие и менструальный цикл наблюдались у таких аномалий, хотя какой-то риск для потомства, однако подавляющее большинство стерильны.

Транслокации между X-хромосомой и Y-хромосомой встречаются очень редко, но иногда встречаются множественные.

СЕМЕЙНЫЕ

Выше неоднократно упоминалось о мозаицизме. Мозаицизм — это наличие в организме клеток с разными наборами хромосом. Однако описан ряд семейных случаев, когда мозаицизм передается по наследству. Это происходит из-за того, что в некоторых случаях хромосомы могут делиться неправильно, что приводит к образованию клеток с разными наборами хромосом. Это может быть большой проблемой для здоровья.

Проблемы медико-генетического консультирования возникают в тех случаях, когда у родителей обнаружены хромосомные аномалии. В таких случаях важно знать, как эти аномалии могут передаваться детям, и какие риски для здоровья детей существуют. Консультация с генетиком поможет лучше понять ситуацию и принять взвешенное решение.

которую степень интерсексуальности с недоразвитием яичников. Делеция части короткого плеча X-хромосомы или образование кольцевой хромосомы за счет короткого плеча ведет к появлению симптомов, характерных для синдрома Тернера. Делеция части длинного плеча приводит к развитию синдрома, аналогичного тому, который характерен для изохромосом по короткому плечу.

Ни одна из таких женщин, по-видимому, не может иметь детей, хотя описаны случаи обнаружения изохромосом по длинному плечу X-хромосомы у девушек при вполне нормальном развитии и без каких бы то ни было нарушений менструального цикла. Ни разу не сообщалось о таких аномалиях у сибсов. Вероятно, имеется какой-то риск для потомства индивидуумов с изохромосомами, однако подавляющее большинство таких людей стерильны.

Транслокации между половыми хромосомами и аутосомами встречаются очень редко. Они, как правило, сопровождаются множественными аномалиями.

СЕМЕЙНЫЙ МОЗАИЦИЗМ

Выше неоднократно указывалось, что при наличии мозаицизма величина риска для сибсов очень невелика. Однако описан ряд семей, в которых в ряде последовательных поколений обнаруживается мозаицизм по различным хромосомам. Этот мозаицизм включает различные комбинации аномалий половых хромосом, трисомии-21 и аномалий хромосом группы D. Если установлен семейный характер мозаицизма, то величина риска может быть большой.

Проблемы медико-генетического консультирования в таких случаях, как первичная аменорея и различные состояния интерсексуальности, целесообразнее рассматривать вместе, обсуждая одновременно нарушения, сопровождающиеся хромосомными аномалиями и не связанные с ними, а также случаи несоответствия фенотипического и «хромосомного» пола.

ЛИТЕРАТУРА

- Court Brown W. M. (1967). Human Population Cytogenetics, North-Holland Publishing Company, Amsterdam.
- Court Brown W. M., Harnden D. G., Jacobs P. A., MacLean N., Mantle D. J. (1964). Abnormalities of the sex chromosome complement in man. No. 305. Special Report Series, Medical Research Council, Her Majesty's Stationery Office, London.
- Hamerton J. L. (1961). Chromosomes in Medicine. Little Club Clinics in Developmental Medicine No. 5. Published by the Medical Advisory Committee of the National Spastics Society in Association with Wm. Heinemann (Medical Books) Ltd.
- Thompson J. S., Thompson M. W. (1966). Genetics in Medicine, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London.

ГЛАВА VIII
ДЕФЕКТЫ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ

С точки зрения меди-
ния патологические состо-
ную нервную систему, по-
вой группе относятся на-
денные аномалии, связ-
формирования нервной
ляют многочисленные,
ния, определяемые мута-
носят также ряд абиотро-
являются только во взро-
которые трудности при
следует также отнести
редкие пороки развития
специфические клиничес-
наблюдаются у близких
циях их часто невозмож-
болеваниям. Однако бо-
тать моногенными и сос-
риска.

Третья группа вклю-
роисств, которые встреча-
чаще, чем это можно б-
чайностью, но расщеплен-
суется с гипотезой мута-
риска в случаях поража-
третьей группе, должна
леваниях второй группы
ского расщепления. К че-
ются так называемые д-
и эпилепсия.

ГЛАВА IX

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

С точки зрения медико-генетического консультирования патологические состояния, затрагивающие центральную нервную систему, подразделяются на 5 групп. К первой группе относятся наиболее распространенные врожденные аномалии, связанные с нарушением процесса формирования нервной трубки. Вторую группу составляют многочисленные, подробно описанные заболевания, определяемые мутацией единичного гена. Сюда относят также ряд абiotрофных заболеваний, которые проявляются только во взрослом состоянии, что создает некоторые трудности при консультировании. К этой группе следует также отнести многие индивидуальные крайне редкие пороки развития нервной системы, вызывающие специфические клинические проявления, которые иногда наблюдаются у близких родственников. В таких ситуациях их часто невозможно отнести к уже описанным заболеваниям. Однако большинство из них следует считать моногенными и соответственно производить оценку риска.

Третья группа включает ряд неврологических расстройств, которые встречаются у близких родственников чаще, чем это можно было бы объяснить простой случайностью, но расщепление по этим признакам не согласуется с гипотезой мутации единичного гена. Оценка риска в случаях поражений, относящихся к первой и третьей группе, должна быть эмпирической, а при заболеваниях второй группы следует исходить из менделевского расщепления. К четвертой и пятой группам относятся так называемые детские церебральные параличи и эпилепсия.

ГРУБЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Пороки развития структур, формирующихся из нервной трубки, составляют самую большую группу грубых врожденных аномалий, проявление которых согласуется с гипотезой полигенного наследования с пороговым эффектом. Группа, к которой относятся анэнцефалии, гидроцефалии и мозговые грыжи, представлена наибольшим числом случаев.

АНЭНЦЕФАЛИЯ

Самым частым пороком развития этого типа в большинстве стран (однако не во всех) является анэнцефалия. Имеются данные о некоторых различиях в эпидемиологии этого порока в зависимости от того, сочетается он со *spina bifida* или нет. Не приходится сомневаться в том, что здесь имеют значение общие этиологические факторы. Мы не располагаем достаточными данными, чтобы обосновать различия при расчете риска. В отдельных странах частота этого порока почти в 40 раз выше, чем в других, причем отмечено преимущественное поражение девочек; правда, систематической корреляции между частотой аномалии и соотношением полов, по-видимому, не наблюдается.

Существуют достаточно убедительные данные, полученные из разных источников, о связи анэнцефалии с кровным родством родителей. Однако однозначного объяснения этого явления пока нет. Причина может заключаться в том, что в некоторых случаях этот порок наследуется как аутосомный рецессивный признак. Другое объяснение состоит в том, что в случаях кровного родства родителей распределение предрасположения имеет то же среднее значение, но большую величину стандартной ошибки, так что при родственном браке в среднем больше детей получают больше генов, определяющих предрасположение. Однако, как указано в гл. III, мы пока не можем использовать существующие модели полигенного предрасположения для оценки ожидаемой частоты кровного родства родителей при таких заболеваниях.

ДЕФЕКТЫ И ЗАБО

Spina bifida —
мая при рождении
торых стран), вс
ные из разных ис
точного определе
ма *spina bifida* и
аномалией Арно
не всегда) — с ги
ный диагноз возм

Некоторые ав
учитывают все сл
имеется аномали
этом они специал
bifida с анэнцефа
лов близко к един
нольда — Чиари о
вочек, а в других
Далее, хотя описа
ри и анэнцефалии
странах коррелиру
ных доказательств
с синдромом Арно
анэнцефала чаще,
на основе простой

Эта аномалия
анэнцефалия или *sp*
чают такие случаи
аномалии характере
сто имеется также у
звонка; насколько у
жа — Чиари и анэ
да — Чиари и анэ
да — Чиари являетс
вития затылочной мо
характерно преимущ
женского пола.

ЗАТЫЛО

SPINA BIFIDA

Spina bifida как изолированная аномалия, выявляемая при рождении, как правило (за исключением некоторых стран), встречается реже, чем анэнцефалия. Данные из разных источников можно сравнить только после точного определения типа заболевания. Кистозная форма *spina bifida* иногда (хотя и не всегда) сочетается с аномалией Арнольда — Чиари, а иногда (однако тоже не всегда) — с гидроцефалией. Точный дифференциальный диагноз возможен лишь при аутопсии.

Некоторые авторы в своих статистических сводках учитывают все случаи *spina bifida* независимо от того, имеется аномалия Арнольда — Чиари или нет, и при этом они специально не выделяют группу случаев *spina bifida* с анэнцефалией. В таком случае соотношение полов близко к единице, однако в группе с аномалией Арнольда — Чиари отмечается некоторое преобладание девочек, а в других группах — преобладание мальчиков. Далее, хотя описаны случаи аномалии Арнольда — Чиари и анэнцефалии у сибсов и их частоты в различных странах коррелируют, тем не менее у нас нет убедительных доказательств того, что *spina bifida*, не связанная с синдромом Арнольда — Чиари, встречается у сибсов анэнцефала чаще, чем этого можно было бы ожидать на основе простой случайности.

ЗАТЫЛОЧНАЯ МОЗГОВАЯ ГРЫЖА

Эта аномалия встречается значительно реже, чем анэнцефалия или *spina bifida*. Некоторые авторы включают такие случаи в группу *spina bifida*. Для данной аномалии характерен дефект затылочной кости, хотя часто имеется также несращение дуги верхнего шейного позвонка; насколько удалось проследить, затылочная грыжа этиологически связана лишь с аномалией Арнольда — Чиари и анэнцефалией. Действительно, дефект большого затылочного отверстия при аномалии Арнольда — Чиари является одновременно первой стадией развития затылочной мозговой грыжи. И для этой аномалии характерно преимущественное поражение индивидуумов женского пола.

МОЗГОВАЯ ГРЫЖА

Затылочная мозговая грыжа, хотя и является разновидностью мозговой грыжи, рассматривалась отдельно потому, что она часто связана в семьях с описанными выше аномалиями. Мозговая грыжа другой локализации, по-видимому, не обнаруживает такой связи, и величина риска для последующих sibсов составляет около $\frac{1}{50}$.

ГИДРОЦЕФАЛИЯ

Иногда гидроцефалия возникает уже у плода, и ребенок рождается гидроцефалом; в некоторых же случаях эта аномалия проявляется лишь через различные периоды времени после рождения. Если учесть все случаи гидроцефалии, диагностированной в перинатальном периоде, то соотношение полов будет примерно равным. Если же выделить случаи гидроцефалии, связанной со *spina bifida*, которая в свою очередь обусловлена аномалией Арнольда — Чиари, то в такой группе будут преобладать девочки; и наоборот, в группе случаев гидроцефалии, не связанной со *spina bifida*, пораженными оказываются преимущественно мальчики.

Определенную долю случаев составляет сцепленная с X-хромосомой гидроцефалия, обусловленная стенозом сильвиева водопровода. Такая аномалия редко диагностируется при рождении, но обычно в очень раннем возрасте голова ребенка начинает быстро расти, что сопровождается расхождением швов, при этом особенно сильно увеличиваются передне-задние размеры. Однако у некоторых sibсов больного может отмечаться лишь повышение внутричерепного давления в старшем детском возрасте, что никогда не диагностируется как гидроцефалия. Это происходит потому, что заболевание прогрессирует медленно, и такие случаи впоследствии относят к неидентифицированной умственной отсталости. Однако почти для всех таких случаев характерна некоторая спастичность и типичное приведенное положение больших пальцев рук.

Гидроцефалия может
другими нарушениями ма-
турации сильвиева водопро-
разнообразны и каждая
чается, что соответствующе-
ные весьма скудны. Мы
четании этих форм с аномали-
да — Чиари и затылочной
семье.

Это объяснение предст-
как для всех форм гидро-
полом, оценка риска дол-
гда определяются величин-
чая анизцефалии, аномали-
тылочной мозговой грыжи
повторяющимся специфиче-
из них. Отсюда вытекает
собственных же интереса
аутопсию в случаях гибели
добной аномалией. Точно
шается, если удастся выя-
кой-либо определенной св-
матери не установлено; те-
ление, что у первых детей
ше, чем у вторых и треть-
тей частота этой аномали-
колебания недостаточно во-
данные, которые можно ис-
ческого риска. В основном
достаточно хорошо согласо-
имеются и некоторые раз-
к обсуждению оценки рис-
леме, связанной с так наз-
Эта аномалия была обнару-
рых имели тот или иной
ки; маловероятно, чтобы
по связи. Тем не менее и
данные не гарантируют
риска, даже если из-
ется скрытая *spina*

Гидроцефалия может быть вызвана и некоторыми другими нарушениями макроструктуры, ведущими к обтурации силвиева водопровода. Однако формы эти очень разнообразны и каждая из них настолько редко встречается, что соответствующие эпидемиологические данные весьма скудны. Мы не располагаем данными о сочетании этих форм с анэнцефалией, аномалией Арнольда — Чиари и затылочной мозговой грыжей в одной семье.

Это объяснение представляется нам необходимым, так как для всех форм гидроцефалии, кроме сцепленной с полем, оценка риска должна быть эмпирической, и когда определяются величины риска для сибсов после случая анэнцефалии, аномалии Арнольда — Чиари или затылочной мозговой грыжи, их нужно рассчитывать не по повторяющимся специфическим дефектам, а по любому из них. Отсюда вытекает важное следствие: родители в собственных же интересах должны давать согласие на аутопсию в случаях гибели ребенка, родившегося с подобной аномалией. Точность оценки риска сильно повышается, если удастся выяснить истинную ситуацию. Какой-либо определенной связи гидроцефалии с возрастом матери не установлено; тем не менее сложилось впечатление, что у первых детей гидроцефалия встречается чаще, чем у вторых и третьих, однако у более поздних детей частота этой аномалии все же выше. Отмеченные колебания недостаточно велики, чтобы их следовало учитывать при оценке риска. Существуют многочисленные данные, которые можно использовать для оценки эмпирического риска. В основном данные из разных источников достаточно хорошо согласуются друг с другом, однако имеются и некоторые разногласия. Прежде чем перейти к обсуждению оценки риска, важно упомянуть о проблеме, связанной с так называемой скрытой *spina bifida*. Эта аномалия была обнаружена у родителей, дети которых имели тот или иной дефект развития нервной трубки; маловероятно, чтобы между этими явлениями не было связи. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные не гарантируют точную оценку варьирующего риска, даже если известно, что у родителей наблюдается скрытая *spina bifida*.

Величины риска

По-видимому, правильными являются следующие оценки риска:

1. После рождения ребенка с анэнцефалией (изолированной или в сочетании со *spina bifida*), со *spina bifida* в сочетании с аномалией Арнольда — Чиари или с затылочной мозговой грыжей, а также ребенка со *spina bifida* при отсутствии данных о состоянии мозга, во всех этих случаях риск для следующих детей лежит между $\frac{1}{25}$ и

$\frac{1}{40}$. Верхний предел этого диапазона устанавливается в следующих случаях: а) если у матери было несколько спонтанных абортс или один аборт, непосредственно предшествовавший рождению ребенка с дефектом нервной трубки, или последовавший сразу за ним; б) если пораженный ребенок — мальчик (исходя из предположений, упомянутых в гл. III); в) если имеется любая степень двурогой матки. Величины риска ближе к нижнему пределу указанного диапазона устанавливаются в том случае, если после пораженного ребенка у матери было двое и больше здоровых детей, а также если нет упомянутых выше причин считать степень риска высокой.

II. После рождения двух детей с любым из перечисленных выше дефектов величины риска для последующих детей должны находиться в пределах от $\frac{1}{10}$ до $\frac{1}{15}$. Верхний предел устанавливается при рождении подряд двух пораженных детей при наличии спонтанных абортов.

III. После рождения трех пораженных детей величины риска должны быть очень высокими — от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{5}$.

Указанные величины следует, по-видимому, считать заниженными для тех географических районов, где частота таких аномалий превышает 5 на 1000 рождений, тогда как для районов с низкой частотой аномалий этой группы, где она ниже 2,5 на 1000 рождений, указанные величины риска окажутся слишком высокими.

После рождения ребенка со *spina bifida*, не связанной с аномалией Арнольда — Чиари или любым другим

заболеванием, вызывающим гидроцефалию, исключая стеноз сильвиева водопровода, величина риска, по-видимому, лежит между $\frac{1}{40}$ и $\frac{1}{50}$. Пока нет достаточного количества данных, которыми можно было бы руководствоваться при оценке риска после рождения двух таких пораженных детей, однако в этом случае величина риска, по-видимому, значительно выше и лежит в пределах от $\frac{1}{10}$ до $\frac{1}{15}$.

При стенозе сильвиева водопровода, ведущем к гидроцефалии, не сопровождающейся *spina bifida*, у мальчиков за основу оценки риска можно принять гипотезу наследования летального рецессивного признака, сцепленного с X-хромосомой (гл. V), даже если нет соответствующего семейного анамнеза.

Матери, у которых уже был ребенок с дефектом нервной трубки, при следующих беременностях должны находиться под тщательным врачебным контролем. Ранний гидрамнион при таких беременностях почти патогномничен для таких аномалий. Анэнцефалию и *spina bifida* можно диагностировать рентгенологически на 16—20-й неделе беременности.

АРИНЭНЦЕФАЛИЯ

Аномалии, о которых говорилось выше, часто объединяют под названием «дефекты нервной трубки», но так как вся нервная система развивается из нервной трубки, то такое представление надо признать ограниченным. Различная степень недоразвития головного мозга при нормальном черепе может выразиться в виде аринэнцефалии (голопорэнцефалии), циклопии и (или) отсутствии обонятельных лукович. Во многих случаях лобно-носовой отросток остается в рудиментарном состоянии, и такую аномалию часто описывают как тяжелую форму двусторонней заячьей губы и волчьей пасти с недоразвитием глаз (практически полное отсутствие лица). Рентгенологическое исследование черепа позволяет разобраться в истинном характере аномалии.

Здесь уместно напомнить, что трисомия-D (по хромосомам 13—15) постоянно сопровождается аринэнцефа-

ных воздействий на ранних этапах внутриутробного развития, в том числе как следствие вирусных инфекций и облучения.

Однако термин *микроцефалия* часто применяют в случаях, когда рождается ребенок с маленькой головой. У таких детей бывают разнообразные множественные уродства, иногда синдром «кошачьего крика» (гл. VIII). Если при этом форма головы характерна для рецессивной аномалии, и если нет указаний на нарушения течения беременности, желательно исходить при оценке риска из гипотезы о рецессивном наследовании. В том случае, когда речь идет просто о малых размерах головы без характерных изменений формы в спорадическом случае, величину риска для сибсов можно принять за $\frac{1}{50}$.

МАКРОЦЕФАЛИЯ

Этот термин применяется в тех случаях, когда ребенок рождается с большой головой, но без гидроцефалии. Такая патология, по-видимому, чаще встречается у мальчиков и связана с поздним закрытием швов. Во многих подобных случаях наблюдаются судороги и почти все дети с этой аномалией резко отстают в умственном развитии. Макроцефалия встречается редко и до сих пор не ясно, наблюдается ли она у сибсов. Риск для следующих сибсов, вероятно, не выше $\frac{1}{50}$.

ЛИЗЭНЦЕФАЛИЯ (АГИРИЯ)

Атрофия извилин головного мозга редко диагностируется при жизни. Возможно, речь идет о крайней степени сглаженности коры мозга, обнаруживаемой при многих неидентифицированных формах умственной отсталости. Эта аномалия сочетается с относительной микроцефалией. Описано несколько случаев поражения сибсов, однако нет убедительных данных, которые указывали бы на определенный тип наследования. Если в рассматриваемом случае имеет место родственный брак или поражены два и более сибсов, то за основу оценки риска следует принять гипотезу рецессивного наследова-

ния. Если же речь идет о спорадическом поражении, причем родители ребенка не состоят в родстве, то устанавливается более низкая степень риска — около $\frac{1}{50}$.

ПОРЭНЦЕФАЛИЯ

Разные авторы вкладывают в этот термин разный смысл. Для этой аномалии характерно отсутствие отдельных областей мозга либо вследствие нарушений морфогенеза, либо как результат деструктивных воздействий неизвестной природы. Согласно медицинским справочникам, при этой аномалии речь идет о рассеянных кистозных поражениях. Существует взгляд на гидроцефалию как на крайнюю степень этой аномалии. Если повреждения носят локальный характер, клинические проявления соответственно варьируют, и прижизненный диагноз может быть поставлен только с помощью рентгенографии или вентрикулографии. Эта аномалия встречается у сибсов, и величина риска, по-видимому, такая же, как и в случаях аринэнцефалии.

АПЛАЗИЯ И ДИСПЛАЗИЯ МОЗЖЕЧКА

Рудиментарный мозжечок, или «полумозжечок», как изолированная аномалия — явление довольно редкое; данные о частоте этой аномалии у сибсов отсутствуют. Величина риска после рождения одного пораженного ребенка должна быть, по-видимому, около $\frac{1}{50}$.

МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Многие аномалии, затрагивающие центральную нервную систему, являются моногенными, однако имеется ряд моментов, осложняющих генетическое консультирование в подобных случаях. Большинство заболеваний, определяемых аутосомными доминантными генами, относятся к категории абиотрофных; классическим примером может служить хорей Гентингтона, но есть и много других. Заболевания, определяемые аутосомными рецессивными

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

генами, как правило, проявляются рано. Их характеризующихся полнотой

Существует значительных в учебниках обычных

случаев поражения опр

нантными генами, но не

описаны также семьи, в

дование, сцепленное с X-

ражений подобного типа

па таких, как мозжечков

ческая параплегия, мож

идет о самых разнообраз

которые клинически не в

заболевания настолько ред

случаев аутопсии. Разл

следуются по-разному, о

описавших их врачей. С

заболевание оказывалось г

ватель описывал другой,

зывает его именем перво

ния различных мутаций

ляющих, однако, сходны

нетикам-экспериментатор

скрещивания и генетическ

пораженных животных мо

нические и генетические

века подобные методы не

В свете сказанного р

ния, которые представля

гомогенными и которые н

типу (аутосомно-доминан

и сцепленному с X-хромос

ряд заболеваний, которые

повым, либо под специфич

рых отмечались различные

разных семьях. Мы можем

более распространенные и

рые особо не оговаривают

изводиться исходя из

вания (как это указ

генами, как правило, редки, протекают очень тяжело и проявляются рано. Известно несколько поражений, характеризующихся полным сцеплением с X-хромосомой.

Существует значительное число заболеваний, о которых в учебниках обычно пишут так: «В большинстве случаев поражения определяются аутосомными доминантными генами, но некоторые являются рецессивными; описаны также семьи, в которых предполагается наследование, сцепленное с X-хромосомой». О большинстве поражений подобного типа, описываемых как единая группа таких, как мозжечковая атаксия или семейная спастическая параплегия, можно сказать, что фактически речь идет о самых разнообразных патологических состояниях, которые клинически не всегда различимы. Отдельные заболевания настолько редки, что описано всего несколько случаев аутопсии. Различные заболевания, которые наследуются по-разному, обозначаются по имени впервые описавших их врачей. Случалось, что впоследствии заболевание оказывалось гетерогенным, а иногда исследователь описывал другой, хотя и сходный случай, но называл его именем первого автора. Феномен возникновения различных мутаций в разных хромосомах, определяющих, однако, сходный эффект, хорошо известен генетикам-экспериментаторам. В лаборатории посредством скрещивания и генетического анализа, а также вскрытия пораженных животных можно вычленить отдельные клинические и генетические заболевания. В генетике человека подобные методы неприменимы.

В свете сказанного рассмотрим сначала заболевания, которые представляются клинически и генетически гомогенными и которые наследуются по определенному типу (аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и сцепленному с X-хромосомой). Затем мы рассмотрим ряд заболеваний, которые описывались либо под групповым, либо под специфическим названием и для которых отмечались различные механизмы наследования в разных семьях. Мы можем здесь упомянуть только наиболее распространенные из них. В тех ситуациях, которые особо не оговариваются, оценка риска должна производиться исходя из соответствующего типа наследования (как это указано в гл. IV—VI).

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ АУТОСОМНЫМИ ДОМИНАНТНЫМИ ГЕНАМИ

Заболевание, определяемое аутосомным доминантным геном, передается следующему поколению только в тех случаях, когда, несмотря на раннее проявление, по крайней мере часть пораженных доживет до репродуктивного возраста или когда оно проявляется поздно и некоторые индивидуумы оставляют потомство еще до заболевания.

Ниже перечислены некоторые наиболее распространенные заболевания, определяемые доминантными генами. Звездочкой обозначены те из них, на которых мы кратко остановимся.

- * Синдром Альцгеймера
- Деформирующая мышечная дистония
- Наследственная хорea (доброкачественная)
- * Хорea Гентингтона
- Гипертрофический неврит
- Нейропатия чувствительных корешков
- * Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена)
- Периодический паралич (гипокалиемического, гиперкалиемического и нормокалиемического типа)
- * Кортикальная атрофия Пика
- Эссенциальный тремор
- * Туберозный склероз (эпилоия)

Хорea Гентингтона

Эта патология представляет собой классический пример тяжелого заболевания, определяемого аутосомным доминантным геном с поздним проявлением. Возраст начала заболевания варьирует в широких пределах, и хотя в большинстве случаев оно проявляется в возрасте 25—30 лет, описаны случаи раннего проявления — в четырехлетнем возрасте — или же очень позднего — в 70 лет.

Как правило, у членов одной семьи, т. е. у тех индивидуумов, которые получили один и тот же предковый ген, возраст проявления болезни варьирует в меньшей степени, тем не менее и у родственников отмечены в этом отношении довольно существенные различия. Для

дефекты и заболевания
 тех семей, в которых хорea
 чение ряда поколений,
 нее ее проявление, чем
 как при раннем проявлении
 потомству невозможна.

Обычно за консультацией
 из родителей которого стра
 него могут быть поражен
 быть. Если у него нет ника
 ственное, что можно ему с
 заболеть составляет $\frac{1}{2}$ пр

достаточно долго, а вероя
 будет поражен, составит

явления пораженного ребен
 висимости от среднего возр
 заболевания в семье.

Для определенной семьи
 ные пределы проявления бо
 ющий пораженного родите
 то вероятность того, что он
 сивно уменьшается. Вырази
 венно мы не решаемся.

К сожалению, различные
 зиготность по данному гену
 болезни оказались безуспеш
 дий развития этой патологи
 ких бы то ни было биохими
 Что же касается указаний
 розноцефалограммы, якобы
 больных, то они не подтвер
 кой связи между хореей Ге
 надлежностью крови или
 рами. Иногда за несколько
 симптомов болезни отмеча
 личностей, и тогда можно с
 ный диагноз. Но при этом с
 семье часто бывает тяже
 но изолируют и о
 члены семьи знае

тех семей, в которых хорей Гентингтона передается в течение ряда поколений, характерно несколько более позднее ее проявление, чем в среднем. Это и понятно, так как при раннем проявлении заболевания передача гена потомству невозможна.

Обычно за консультацией обращается пациент, один из родителей которого страдает хореей Гентингтона; у него могут быть пораженные sibсы, а может их и не быть. Если у него нет никаких симптомов болезни, единственное, что можно ему сказать, — это что вероятность заболеть составляет $\frac{1}{2}$ при условии, что он проживет достаточно долго, а вероятность того, что его ребенок будет поражен, составит $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. Вероятность появления пораженного ребенка находится в некоторой зависимости от среднего возраста проявления данного заболевания в семье.

Для определенной семьи можно установить возрастные пределы проявления болезни. Если индивидуум, имеющий пораженного родителя, перешел за этот возраст, то вероятность того, что он является носителем, прогрессивно уменьшается. Выразить это уменьшение количественно мы не решаемся.

К сожалению, различные попытки установить гетерозиготность по данному гену до клинического проявления болезни оказались безуспешными. Ни на одной из стадий развития этой патологии не удалось обнаружить каких бы то ни было биохимических отклонений от нормы. Что же касается указаний на какие-то изменения электроэнцефалограммы, якобы характерные для будущих больных, то они не подтвердились. Не обнаружено никакой связи между хореей Гентингтона и групповой принадлежностью крови или другими генетическими маркерами. Иногда за несколько лет до возникновения явных симптомов болезни отмечаются некоторые изменения личности, и тогда можно случайно поставить правильный диагноз. Но при этом следует помнить, что в такой семье часто бывает тяжелая атмосфера; больного обычно изолируют и о наследственном характере болезни члены семьи знают; не удивительно поэтому, что даже

те, кому не предстоит заболеть, могут находиться в подавленном состоянии.

При отсутствии характерных данных в семейном анамнезе поставить диагноз хореи Гентингтона крайне трудно, поэтому спорадические случаи могут остаться незарегистрированными. Когда спорадический случай диагностирован, то следует помнить о такой возможности: если один из родителей пораженного умер молодым, то он (или она) мог быть мутантом и сибс пораженного, возможно, гетерозиготен. Если консультируют ребенка пораженного родителя, то обоснованность диагноза необходимо тщательно проверить.

Кортикальная атрофия Пика, болезнь Альцгеймера, пресенильная и сенильная деменция

Клиническая и патоморфологическая классификация случаев пресенильной деменции, не связанной с сосудистыми поражениями, плохо разработана. В литературе трудно найти по этому поводу хотя бы два одинаковых мнения. Болезнь Пика представляет собой довольно четко очерченную нозологическую единицу, которая характеризуется атрофией коры с прогрессирующим исчезновением нейронов; поражение захватывает главным образом лобные и височные доли мозга. Диагноз ставится по данным электроэнцефалографии и биопсии мозга. Болезнь проявляется обычно в возрасте от 40 до 60 лет, но иногда и раньше; несколько чаще она поражает женщин. Эта патология наследуется, по-видимому, как доминантный аутосомный признак с полной пенетрантностью при условии, что индивидуум, гетерозиготный по данному гену, проживет достаточно долго.

При болезни Альцгеймера атрофия мозга носит более генерализованный характер, отмечаются участки фибриллярной дегенерации, часто затронуты базальные ганглии. Возможно, что эти случаи представляют собой лишь крайние проявления непрерывного спектра дегенеративных изменений мозга в популяции. Трудно бывает провести грань между изменениями, характерными для болезни Альцгеймера, и случаями пресенильной деменции, описанными недостаточно подробно. Хотя нарушения

дефекты и заболевания
типа болезни Альцгеймера
саны у сибсов, а т
ляется более веро
предрасположении.
Отмечено, что во
женщин. Неясно, од
женщин эти заболе
возрасте, или с тем,
шин больше. При о
кают те же проблемы
связаны с поздним
шинстве семей точн
ния в двух поколения
определять риск, исх
нантного наследован
оправдан при заболев

Нейрофиброматоз

Почти не приходится
болевание наследует
признак, и, судя по к
но предполагать полн
проявлением заболе
взрослого человека
кофе с молоком диа
Об этом заболевани
вании умственноотста
торых на протяжении
двусторонняя невром
ными другими симпто

Туберозный склероз

Это заболевание
нантный признак, но
каких его проявления
ским данным, должн
аденомы сальных же
являются сравнитель
лением болезни слу

типа болезни Альцгеймера и пресенильной деменции описаны у sibсов, а также у родителей и детей, представляется более вероятным, что речь идет о полигенном предрасположении.

Отмечено, что все эти заболевания чаще поражают женщин. Неясно, однако, не связано ли это с тем, что у женщин эти заболевания проявляются в более раннем возрасте, или с тем, что продолжительность жизни женщин больше. При оценке риска в этих случаях возникают те же проблемы, что и при хорее Гентингтона; они связаны с поздним проявлением заболевания. В большинстве семей точно известно о характере заболевания в двух поколениях, и при этих условиях имеет смысл определять риск, исходя из гипотезы аутосомного доминантного наследования. Тот же подход, по-видимому, оправдан при заболеваниях, близких к болезни Пика.

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена)

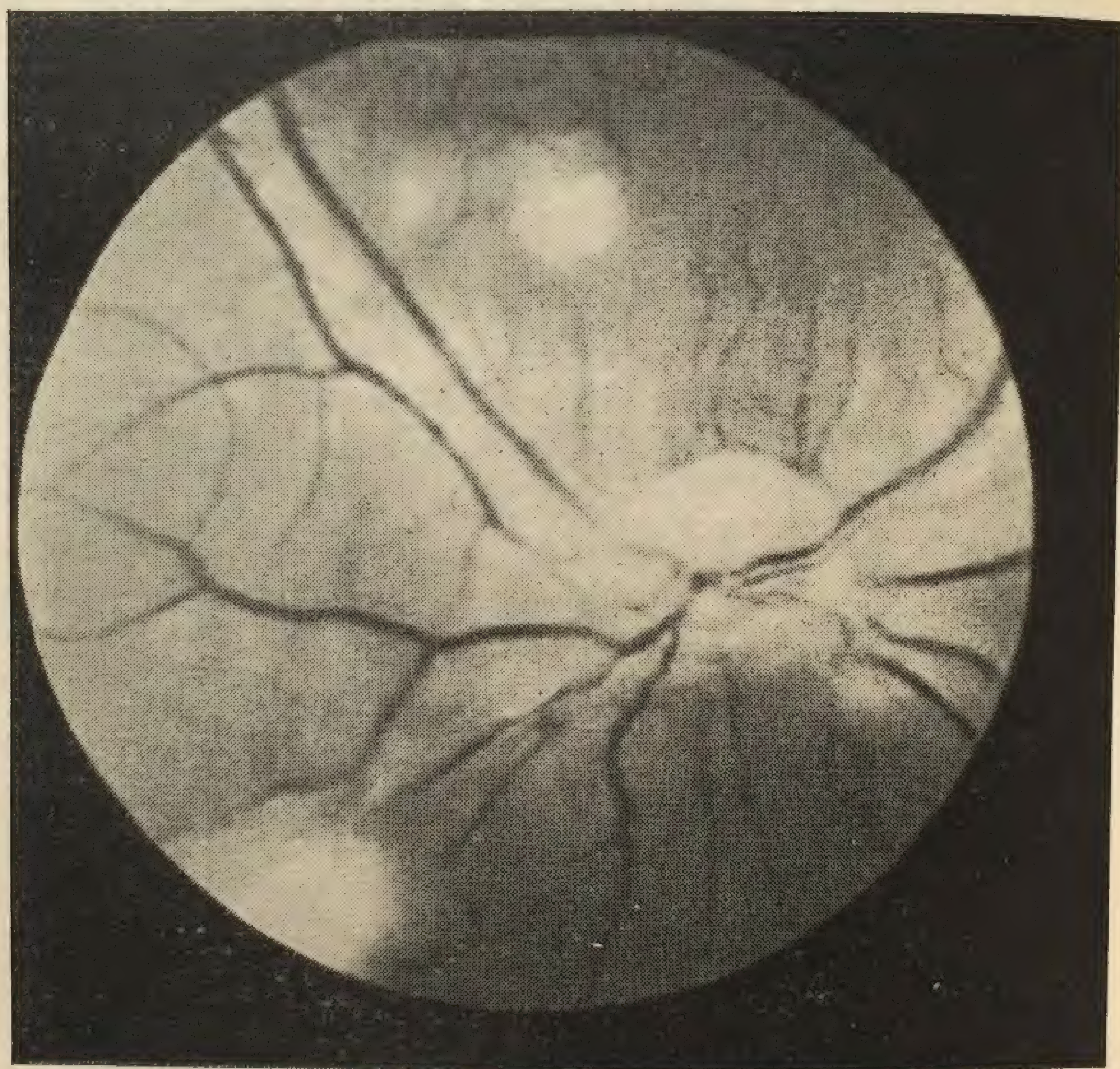
Почти не приходится сомневаться в том, что это заболевание наследуется как аутосомный доминантный признак, и, судя по критериям Кроуи и др. (1956), можно предполагать полную пенетрантность. Минимальным проявлением заболевания считается возникновение у взрослого человека на коже нескольких пятен цвета кофе с молоком диаметром 1,5 см.

Об этом заболевании следует помнить при обследовании умственноотсталых детей. Описаны семьи, в которых на протяжении ряда поколений наследовалась двусторонняя неврома слухового нерва с незначительными другими симптомами.

Туберозный склероз (эпилойя)

Это заболевание наследуется как аутосомный доминантный признак, но иногда не удается обнаружить никаких его проявлений у лиц, которые, судя по генетическим данным, должны быть гетерозиготными. Типичные аденомы сальных желез и петехиальная сыпь обычно появляются сравнительно поздно. Нередко первым проявлением болезни служит эпилептический припадок. Факто-

ма глазного дна обнаруживается у 80% всех явно пораженных и у 20% предположительно гетерозиготных, у которых нет других клинических симптомов (фиг. 19).



Фиг. 19. Факома у мужчины, у которого не было никаких других аномалий.

У обеих дочерей этого мужчины были судороги конечностей и была обнаружена периферическая факома.

Поэтому необходимо тщательно обследовать родителей и сибсов пораженных индивидуумов. Любое проявление эпилепсии должно сильно настораживать (Нэвин и Пирс, 1968).

Главная трудность при консультировании возникает в спорадических случаях, когда не удается обнаружить никаких проявлений заболевания ни у одного из родителей. В таких случаях риск для последующих сибсов, по

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО
всей вероятности, мать. Однако о
чаев рождения двух пораженных
здоровых родителей; в таких сл
ших сибсов составляет примерно
родственников надо определять со
приведенным в гл. IV.

Деформирующая мышеч

Это заболевание может прояв
лом возрасте, однако существенн
возраста начала болезни у пор
не отмечается. Это нарушение ча
последовательных поколениях, п
рует в широких пределах. Вероя
приписывают аутосомное рецесс
ители гетерозиготны по данно
непенетрантным. Однако в бо
этот может иметь постоянную пе

Доля спорадических случаев
ее можно было отнести лишь э
трантности или новых мутаций.
некоторых случаях речь идет о
женные индивидуумы встречаю
следует принять гипотезу домин
если в семье поражены только
гатель, что они сегреганты, а один
телей гетерозиготен по данному
случае риск для следующего реб
1/4, предполагая, что по крайне
спорадических случаев имеет м

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ АУТОСОМНЫМИ

Большинство аутосомных ре
относится к редким. Вероятно,
нечетко очерченных невролог
ражения у пары сибсов.

всей вероятности, мал. Однако описано несколько случаев рождения двух пораженных детей у совершенно здоровых родителей; в таких случаях риск для следующих sibсов составляет примерно $\frac{1}{10}$. Риск для других родственников надо определять согласно рекомендациям, приведенным в гл. IV.

Деформирующая мышечная дистония

Это заболевание может проявиться и в детстве и в зрелом возрасте, однако существенных колебаний в смысле возраста начала болезни у пораженных родственников не отмечается. Это нарушение часто наблюдается в двух последовательных поколениях, причем тяжесть его варьирует в широких пределах. Вероятно, в случаях, которым приписывают аутосомное рецессивное наследование, родители гетерозиготны по данному гену, оказавшемуся непенетрантным. Однако в больших родословных ген этот может иметь постоянную пенетрантность.

Доля спорадических случаев слишком велика, чтобы ее можно было отнести лишь за счет отсутствия пенетрантности или новых мутаций. Вполне возможно, что в некоторых случаях речь идет о фенокопиях. Если пораженные индивидуумы встречаются в двух поколениях, следует принять гипотезу доминантного наследования, и если в семье поражены только два sibса, можно полагать, что они сегреганты, а один из непораженных родителей гетерозиготен по данному гену. В спорадическом случае риск для следующего ребенка принимают равным $\frac{1}{4}$, предполагая, что по крайней мере в половине этих спорадических случаев имеет место мутация или фенокопия.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ АУТОСОМНЫМИ РЕЦЕССИВНЫМИ ГЕНАМИ

Большинство аутосомных рецессивных заболеваний относятся к редким. Вероятно, в спорадических случаях нечетко очерченных неврологических поражений или поражения у пары sibсов чаще всего речь идет об индиви-

дуумах, гомозиготных по редкой рецессивной мутации; из этого и следует исходить при оценке риска. Рецессивные нарушения, как правило, отличаются тяжелым течением и проявляются в среднем раньше, чем сходные доминантные заболевания.

Ниже приводится список заболеваний, определяемых аутосомными рецессивными генами; звездочкой отмечены те из них, на которых мы кратко остановимся.

- Амавротические семейные идиотии (все типы) (см. гл. XIX)
- * Синдром Альпера (прогрессирующая полиодистрофия мозга)
- * Врожденная амиотония
- Атаксия — телеангиэктазия
- Синдром Галлерфордена — Шпатца
- * Синдром Хальгрена
- * Синдром нечувствительности к боли
- «Истинная» микроцефалия (см. выше)
- Некротическая энцефалопатия (детская, подострая)
- Детская нейроаксональная дистрофия (Сейтельбергера)
- * Детская прогрессирующая сенсорная нейропатия
- * Спинальная атрофия (прогрессирующая)
- Синдром Сёгрена — Ларсона (умственная отсталость, ихтиоз и спастичность)
- * Болезнь Верднига — Гофмана (детская прогрессирующая спинальная атрофия)
- Рецессивные липидозы (см. гл. XIX)

Врожденная амиотония, болезнь Верднига — Гофмана и детская прогрессирующая атрофия

Детские амиотонии, которые прежде именовались болезнью Оппенгейма, представляют гетерогенную группу заболеваний, и прежняя классификация, по-видимому, потеряла сейчас свое значение. В случаях вялых прогрессирующих параличей у детей диагноз, по-видимому, сводится к болезни Верднига—Гофмана, и все истинные детские спинальные атрофии, которые не проявляются при рождении, но обнаруживаются у детей позднее, вероятно, тоже представляют собой случаи болезни Верднига — Гофмана и сопровождаются характерной дегене-

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦНС

рацией клеток передних
сирующую спинальную ат
нем детстве, иногда назыв
шей спинальной атрофией
болезни Верднига—Гофма
ся в раннем детстве, а та
правило, можно считать а
ко некоторые случаи заб
явлением), возможно, пр
лярного проявления доми
целей консультирования
ражения аутосомно-рецес
анамнез свидетельствует
Следует помнить, что
новорожденных не обяза
или прогрессирующей бо
нял термин «доброкачест
описывая заболевания с
видимому, по крайней ме
подозревается детская с
денная амиотония, наст
же полное выздоровлени
первый ребенок с амиот
димо с особой осторожно
оценке риска для после
мышц не дает однозначн
ся от совета до тех пор, п

(прогрессирующая Синдр

Неясно, в какой мер
четко очерченную нозол
является обычно в дете
локальными миоклониче
дорогами. Рефлексы ре
грессирующие спастич
умственного развития. И
ребенок редко живет б
не всегда ограничивает
никаких особых биох

рацией клеток передних рогов спинного мозга. Прогрессирующую спинальную атрофию, проявляющуюся в раннем детстве, иногда называют ювенильной прогрессирующей спинальной атрофией, а иногда ювенильной формой болезни Верднига—Гофмана. Поражения, проявляющиеся в раннем детстве, а также в первые 10 лет жизни, как правило, можно считать аутосомно-рецессивными. Однако некоторые случаи заболевания (с более поздним проявлением), возможно, представляют собой случаи нерегулярного проявления доминантных генов. Пожалуй, для целей консультирования разумнее считать все такие поражения аутосомно-рецессивными, разве что семейный анамнез свидетельствует о другом типе наследования.

Следует помнить, что крайняя степень гипотонии у новорожденных не обязательно бывает наследственной или прогрессирующей болезнью. Вальтон (1956) применял термин «доброкачественная врожденная гипотония», описывая заболевания с полным выздоровлением. Повидимому, по крайней мере у половины детей, у которых подозревается детская спинальная атрофия или врожденная амиотония, наступает медленное улучшение и даже полное выздоровление. Поэтому, когда рождается первый ребенок с амиотонией или гипотонией, необходимо с особой осторожностью подходить к прогнозу и к оценке риска для последующих детей. Если биопсия мышц не дает однозначного ответа, следует воздержаться от совета до тех пор, пока ситуация не прояснится.

Синдром Альпера **(прогрессирующая полиодистрофия мозга)**

Неясно, в какой мере данное название определяет четко очерченную нозологическую единицу. Болезнь проявляется обычно в детском возрасте и характеризуется локальными миоклоническими и генерализованными судорогами. Рефлексы резко усилены, наблюдаются прогрессирующие спастические параличи и нарушение умственного развития. Болезнь быстро прогрессирует, и ребенок редко живет больше полутора лет. Дистрофия не всегда ограничивается только тканью мозга, однако никаких особых биохимических изменений в центральной

нервной системе обнаружить не удастся. Окончательный диагноз по существу ставится по результатам биопсии мозга.

***Синдром нечувствительности к боли
и детская прогрессирующая сенсорная нейропатия***

Оба эти заболевания относятся к категории аутосомных рецессивных. При втором заболевании наблюдается общая потеря чувствительности, которая распространяется от периферии к центру. Характерны потеря пальцев при повторных травмах и «суставы Шарко».

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ,
ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ГЕНАМИ,
СЦЕПЛЕННЫМИ С X-ХРОМОСОМОЙ**

Несмотря на то что известен целый ряд сцепленных с полом заболеваний, которые проявляются главным образом неврологическими симптомами, все они относятся к категориям, которые удобнее рассматривать в других разделах или главах. Так, X-сцепленная гидроцефалия рассматривалась в этой главе ранее; X-сцепленную лейкодистрофию лучше рассматривать вместе с другими формами, которые трудно отличить клинически, с тем чтобы определять величину риска отдельно. Синдром Фабри рассматривается в гл. XIX. Сцепленные с полом спастические параплегии и атаксии рассматриваются в этой главе далее. Синдром Хантера, синдром Лоу и синдром Найхана, поскольку все они являются нарушениями обмена веществ, рассматриваются в гл. XIX.

**КЛИНИЧЕСКИ И(ИЛИ) ГЕНЕТИЧЕСКИ
ГЕТЕРОГЕННЫЕ МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

В этом разделе рассматривается ряд сравнительно четко очерченных заболеваний, которые наследуются различными способами (например, перонеальная амиотрофия), и три группы заболеваний, не поддающихся точному разграничению на отдельные клинически и генетически однородные единицы. Это атаксии, спастические параплегии и лейкодистрофии.

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ
ПЕРОНЕАЛЬНАЯ
(СИНДРОМ ШАРКО)

Большая часть всех случаев обусловлена по аутосомно-доминантному типу. Заболевание проявляется клинически не отличается от других заболеваний, передающихся аутосомными рецессивными генами, сцепленными с X-хромосомой. Заболевание проявляется существенных различиях. Болезнь иногда начинается в раннем возрасте, но может проявиться и в возрасте 10 лет, но может проявиться и в более позднем возрасте.

В ряде семей с доминантным типом наследования патологии была выявлена. В других семьях были описаны случаи, характерные для заболевания. Впечатление, что в отделе имеет место пропуск поколения, имеет место, по крайней мере у непораженного родителя, гетерозиготным, клинически не выявленным и остался невыявленным. В родстве здоровых супругов в родстве здоровых супругов детей (и в том числе) что тщательное обследование следует принять гипотезу о наличии сцепленного с X-хромосомой наследования. В некоторых случаях признаков заболевания у непораженных дочерей их родителей. По-видимому, около 70% случаев заболевания обусловлено доминантными аутосомными рецессивными генами, сцепленными с X-хромосомой. Труднее всего консультировать.

ПЕРОНЕАЛЬНАЯ АМИОТРОФИЯ
(СИНДРОМ ШАРКО — МАРИ — ТУСА)

Большая часть всех случаев этого заболевания наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако встречаются клинически не отличимые формы, которые определяются аутосомными рецессивными генами или рецессивными генами, сцепленными с X-хромосомой. Не обнаружено существенных различий в среднем возрасте проявления заболевания с различным типом наследования. Болезнь иногда начинается рано, примерно в возрасте 10 лет, но может проявляться и позднее, в 40 лет.

В ряде семей с доминантным наследованием данной патологии была выявлена потеря чувствительности; в других семьях были описаны некоторые дополнительные симптомы, характерные для атаксии Фридрейха; создается впечатление, что в отдельных старых родословных имеет место пропуск поколения, однако можно предположить, что, по крайней мере в большинстве таких случаев, у непораженного родителя, который, по-видимому, был гетерозиготным, клиническое проявление было минимальным и осталось невыявленным. Если в такой родословной есть родственный брак или факт рождения у не состоящих в родстве здоровых супругов двух или более пораженных детей (и в том числе девочки), то, предполагая, что тщательное обследование должно было выявить самые минимальные клинические признаки заболевания, следует принять гипотезу рецессивного наследования.

В ряде описанных семей можно установить наследование, сцепленное с X-хромосомой, или доминантное аутосомное наследование. В некоторых из этих семей наблюдалась передача признака от пораженных мужчин через непораженных дочерей их сыновьям. Возможно, что в некоторых случаях у непораженных женщин на самом деле имелись минимальные клинические проявления.

По-видимому, около 70% всех случаев данной болезни обусловлено доминантными генами. Среди остальных описанных случаев примерно в 4 раза больше семей с аутосомным рецессивным наследованием, чем с рецессивным наследованием, сцепленным с X-хромосомой.

Труднее всего консультировать в спорадических слу-

ветвях одной большой семьи, когда наследование определяется аутосомным доминантным геном. По-видимому, невозможно перечислить все варианты этого заболевания, даже если бы авторы были вполне компетентны в данном вопросе. Однако при оценке риска можно руководствоваться следующими общими правилами.

1. Если в семье, относительно которой нет данных об аутосомном доминантном наследовании, наблюдается спорадический случай заболевания, причем родители состоят в кровном родстве, или если брак неродственный, но имеются два или несколько случаев заболевания у сибсов, следует исходить из гипотезы аутосомного рецессивного наследования.

2. Если заболевание начинается в раннем возрасте (до 5 лет) и характеризуется тяжелым течением или сопровождается умственной отсталостью, то все это убедительно свидетельствует в пользу аутосомного рецессивного наследования.

3. Случаи раннего начала болезни, которая далее не прогрессирует и даже, наоборот, при которой после соответствующей тренировки наступает улучшение, надо рассматривать либо как фенотипии, вызванные гипоплазией мозжечка, либо как атрофию слоя клеток-зерен в мозжечке, которая определяется аутосомным рецессивным геном.

4. Если в родословной наблюдается прямая передача признака от родителей к детям, то способ наследования очевиден. В спорадических случаях также можно думать о доминантном наследовании, если заболевание проявляется в постпубертатном периоде или если оно начинается в препубертатном периоде, но прогрессирует медленно.

Сопутствующая спастичность или, наоборот, вялость мышц не может служить показателем типа наследования.

Остается сказать несколько слов о некоторых семьях, где неврологические нарушения с атаксией считались рецессивными признаками, сцепленными с X-хромосомой. Между описанными семьями не наблюдалось выраженного клинического сходства, а предположение о рецессивном сцепленном с полом наследовании допустимо лишь при характерном семейном распределении случаев.

Синдромы, включающие атаксию

Из многочисленных генерализованных синдромов, включающих атаксию, можно назвать следующие

Атаксия с полной глухотой или пигментным ретинитом. Этот синдром обычно определяется аутосомным рецессивным геном. В большинстве случаев полной глухоты с признаками атаксии вестибулярного происхождения отмечается аутосомно-рецессивный тип наследования, однако некоторые случаи представляют собой фенотипические копии.

Синдром Хальгрена. Этот синдром, который складывается из пигментного ретинита, «нервной» глухоты, катаракты и вестибуло-мозжечковой атаксии, определяется аутосомным рецессивным геном. В некоторых случаях его довольно трудно отдифференцировать от случаев пигментного ретинита и нервной глухоты, сопровождающихся вестибулярными расстройствами.

Синдром Маринеско — Сёгрена. Этот синдром, объединяющий атаксию, катаракту и умственную отсталость, почти всегда определяется аутосомным рецессивным геном, хотя описаны случаи, относящиеся к полудоминантному типу.

Спастические параплегии

Аутосомно-доминантное наследование. Описано много семей, где у пораженных основным симптомом была параплегия; атаксия же была едва выражена; случаи эти относились к аутосомно-доминантному типу наследования. В отличие от семей, где основным симптомом была атаксия, в данной группе семей, хотя и отмечались существенные различия в возрасте начала болезни между семьями, в пределах одной семьи различия эти были незначительными, а корреляция между sibсами особенно высокой. Эти случаи, по-видимому, характеризуются постоянной пенетрантностью.

Однако в ряде других семей отмечено значительное разнообразие клинических проявлений; здесь, как и в семьях с атаксией, наблюдаются более выраженные различия в возрасте проявления болезни и ряд данных свидетельствует об отсутствии пенетрантности. В семьях

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ
первого типа, для ко-
петрантность и несущи
проявления болезни
20 лет), оценка риска не
шем величина риска так
минантных абнотрофии
тингтона.

Аутосомно-рецессивное
наследование определяет
болезни приходится в сре
чем при доминантном ти
средний возраст составл
лезнь проявляется раньш
сопровождается умственн
Рецессивное наследов
мой. В ряде семей атако
как признак, сцепленный
пораженных отмечается у

Синдромы, включающие

Сочетание спастической
сталостью или деменцией,
тосомными рецессивными г
гия, связанная с дегенера
синдром Сёгрена — Ларсс
ихтиоз и спастическая пара
аутосомным рецессивным г

Лейкодистрофия — это
ней, характеризующихся на
зации в центральной нервн
или его распад или происх
Биохимически изучены толь
матические формы. Попытк
используемые различия
ких, поскольку лей

первого типа, для которых характерны постоянная пенетрантность и несущественные различия в возрасте проявления болезни (при среднем возрасте около 20 лет), оценка риска не представляет трудностей; в общем величина риска такая же, как и в случае других доминантных абиотрофных заболеваний типа хореи Гентингтона.

Аутосомно-рецессивное наследование. В семьях, где наследование определяется рецессивными генами, начало болезни приходится в среднем на более молодой возраст, чем при доминантном типе наследования, для которого средний возраст составляет примерно 12 лет. Если болезнь проявляется раньше 5 лет, то она, как правило, сопровождается умственной отсталостью.

Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой. В ряде семей атаксия, по-видимому, наследуется как признак, сцепленный с X-хромосомой; у некоторых пораженных отмечается умственная отсталость.

Синдромы, включающие спастическую параплегию

Сочетание спастической параплегии с умственной отсталостью или деменцией, как правило, обусловлено аутосомными рецессивными генами. Спастическая параплегия, связанная с дегенерацией сетчатки и глухотой, и синдром Сёгрена — Ларсона — умственная отсталость, ихтиоз и спастическая параплегия — также определяются аутосомным рецессивным геном.

Лейкодистрофии

Лейкодистрофии — это группа наследственных болезней, характеризующихся нарушением процесса миелинизации в центральной нервной системе. Неясно, каков механизм этого нарушения — страдает ли синтез миелина или его распад или происходит его разрушение *in situ*. Биохимически изучены только так называемые метахроматические формы. Попытки согласовать классификации, используемые различными авторами, — дело не из легких, поскольку лейкодистрофии очень редки и почти нет

таких исследователей, которым бы удалось накопить большой личный опыт в этой области. Мы будем следовать классификации Пратта (1967). Первоначально это заболевание получило групповое название болезни Шилдера; однако ряд авторов выявили существенную неоднородность этой группы случаев, и сейчас очевидно, что существуют многочисленные клинические, биохимические и генетические варианты. Многие из заболеваний этой группы летальны и поэтому большой процент случаев носит характер спорадических. Чтобы повысить точность оценки риска, необходимо по возможности связать данные клиники и патоморфологии с характером наследования.

Метахроматические лейкодистрофии. Метахроматические лейкодистрофии представляют собой по существу особую форму липидоза, для которой характерен распад миелина в центральной нервной системе и периферических нервах с накоплением продуктов этого распада в белом веществе мозга, а также в почках, печени и других органах. Диагноз может быть поставлен при обнаружении в моче липидов, обладающих характерной метахромазией, а также по данным биопсии периферических нервов.

Для целей медико-генетического консультирования удобно группировать метахроматические лейкодистрофии по возрасту проявления болезни и характеру ее развития. Описан аутосомно-рецессивный тип с ранним проявлением, высокой корреляцией в возрасте проявления болезни у sibсов и прогрессирующим течением.

Формы болезни, проявляющиеся в более позднем детском возрасте, отличаются большей неоднородностью как по скорости течения, так и по типу наследования. Некоторые из них, с более медленным течением, наследуются, по-видимому, по аутосомно-доминантному типу; большинство быстро прогрессирующих случаев — по аутосомно-рецессивному. Существует еще одна форма быстро прогрессирующей болезни с ювенильным проявлением, для которой характерна недостаточность функции коры надпочечников, иногда сопровождающаяся пигментацией кожи. Речь идет о так называемой Аддисоновой болезни, сопровождающейся склерозом мозга. Эта форма

наследуется как рецессивная по Х-хромосоме.

В небольшом числе случаев встречается у подростков и молодых людей. Диагноз в таких случаях ставится в большинстве случаев на основании аутосомно-рецессивного типа наследования. В большинстве случаев является о поражении только у братьев и сестер. Должна быть основана на наследовании рецессивного гена.

Суданфильная лейкодистрофия. Суданфильная лейкодистрофия встречается в тех случаях, когда миелин окрашивается суданом. Суданфильная лейкодистрофия, впервые описанная Праттом, проявляется в виде прогрессирующей лейкодистрофии, но прогрессирует медленно. Пратт использовал термин «лейкодистрофия» для описания этого заболевания. В настоящее время все Х-сцепленные формы лейкодистрофии используют термин «лейкодистрофия». Суданфильная лейкодистрофия встречается очень редко. Заболевание прогрессирует медленно, аутосомно-доминантно. Суданфильная лейкодистрофия встречается в виде прогрессирующей лейкодистрофии, но прогрессирует медленно. Пратт использовал термин «лейкодистрофия» для описания этого заболевания. В настоящее время все Х-сцепленные формы лейкодистрофии используют термин «лейкодистрофия».

Лейкодистрофия Крауца-Фельдера. Крауца-Фельдерова лейкодистрофия встречается в виде прогрессирующей лейкодистрофии, но прогрессирует медленно. Пратт использовал термин «лейкодистрофия» для описания этого заболевания. В настоящее время все Х-сцепленные формы лейкодистрофии используют термин «лейкодистрофия».

наследуется как рецессивный признак, сцепленный с Х-хромосомой.

В небольшом числе случаев заболевание проявляется у подростков и молодых взрослых симптомами спастической диплегии и некоторыми изменениями личности. Диагноз в таких случаях ставится только на аутопсии. В большинстве этих случаев отмечено наследование по аутосомно-рецессивному типу, но встречаются семьи и с доминантным типом наследования. Если рассматриваемый случай является спорадическим или речь идет о поражении только у братьев и сестер, то оценка риска должна быть основана на гипотезе аутосомного рецессивного гена.

Суданотфильная лейкодистрофия. Этот термин применяют в тех случаях, когда продукты распада миелина окрашиваются суданом. К этой группе относятся формы, впервые описанные Пелицеусом и Мерцбахером. Заболевание проявляется в раннем детстве спастической диплегией, но прогрессирует очень медленно; оно относится к Х-сцепленным рецессивным признакам. В прошлом термин «лейкодистрофия Пелицеуса — Мерцбахера» использовали по-разному, иногда имея при этом в виду все Х-сцепленные формы; оказалось, что первоначальный тип медленно прогрессирующего заболевания встречается очень редко. Описаны семьи, в которых заболевание прогрессирует очень быстро и наследуется либо по аутосомно-доминантному типу, либо как Х-сцепленный рецессивный признак. При отсутствии данных родословной лучше всего, пожалуй, исходить из того, что все случаи суданотфильной лейкодистрофии у мужчин обусловлены Х-сцепленным рецессивным геном, а у женщин — аутосомным доминантным геном с непостоянной пенетрантностью.

Лейкодистрофия Краббе. Эта форма поражает очень маленьких детей и настолько скоротечна, что ребенок редко живет больше года. Морфологически характерны скопления сферических клеток в ткани головного мозга в отсутствие метахромазии. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу аутосомно-рецессивного типа наследования; из этого и следует исходить при оценке риска.

Описан ряд больных с другими формами лейкодистрофии, которые не попадают ни в одну из указанных категорий. Все эти формы, по-видимому, относятся к ауто-сомно-рецессивным заболеваниям.

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ,
НЕ ОТНОсяЩИЕСЯ К МОНОГЕННЫМ,
НО ПРИ КОТОРЫХ ОТМЕЧЕНО
НАСЛЕДСТВЕННОЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕ**

БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА

Описан ряд семей, в которых такие заболевания, как боковой амиотрофический склероз или прогрессирующая мышечная атрофия и (или) прогрессирующий бульбарный паралич с проявлением в зрелом возрасте, наследуются по аутосомно-доминантному типу. Имеется также много сообщений о семьях, где заболевание соответствует доминантному типу наследования только в том случае, если допустить непостоянную пенетрантность. Однако большой процент случаев, особенно с проявлением в среднем возрасте, относится к категории спорадических: часто заболевание, проявившееся как боковой амиотрофический склероз, впоследствии переходит в бульбарный паралич, но может быть и обратное явление.

Предполагалось, что существует рецессивный прогрессирующий бульбарный паралич с очень ранним проявлением. Если это и так, такой тип следует отнести к очень редким, и его связь с болезнями двигательного нейрона неясна. Однако, если в семье имеется несколько случаев, распределение которых в семье соответствует ауто-сомно-доминантному типу наследования с полной или неполной пенетрантностью, то при оценке риска следует исходить из этой гипотезы. Если же случаи являются спорадическими, величину риска для потомства оценить очень трудно. Крайне маловероятно, чтобы в спорадическом случае при проявлении болезни в среднем возрасте риск для ребенка такого больного достигал $\frac{1}{2}$. Пожалуй, правильнее считать, что риск этот будет равен $\frac{1}{10}$.

ДЕФЕКТЫ И ЗА

При обследовании пробандов в большем возрасте пораженные составляющие

ники пробандов в возрасте проявления

жен быть, по

больше чем в

живающих в о

болевания, рис

Случаи этог

но в зрелом воз

что всегда явля

для сибсов, по

томства женщи

мой миастении;

тей пораженных

лась миастения

по-видимому, н

Если же бо

случаи поражен

сла пораженных

совпадает с гип

ного случая этог

браков пока не

личина риска со

рочность сообщ

ное число данн

эта величина, по

Дрожательный

Родственники

чом — довольно

8*

Множественный склероз

При обследовании всех близких родственников пробандов в больших популяциях установлено, что в потомстве пораженных индивидуумов и среди сибсов пораженные составляют примерно $\frac{1}{100}$. Однако не все родственники пробандов, и особенно его потомки, доживают до возраста проявления болезни. Поэтому общий риск должен быть, пожалуй, выше $\frac{1}{100}$, но, по-видимому, не больше чем вдвое. Возможно, что в популяциях, проживающих в областях с более низкой частотой этого заболевания, риск для близких родственников будет ниже.

Miastenia gravis

Случаи этого заболевания, которое начинается обычно в зрелом возрасте (чаще между 20 и 30 годами), почти всегда являются спорадическими, и величины риска для сибсов, по-видимому, меньше $\frac{1}{400}$. Около 10% потомства женщин с миастенией страдают преходящей формой миастении; описаны отдельные случаи, когда у детей пораженных родителей в зрелом возрасте проявлялась миастения; однако величина риска в этих случаях, по-видимому, невелика — возможно, меньше чем $\frac{1}{100}$.

Если же болезнь проявляется в детском возрасте, случаи поражения сибсов довольно часты. Отношение числа пораженных индивидуумов к числу непораженных не совпадает с гипотезой рецессивного наследования; ни одного случая этого заболевания в потомстве родственных браков пока не описано. По литературным данным величина риска составляет около $\frac{1}{10}$, но, учитывая выборочность сообщаемых семейных случаев и незначительное число данных о серии таких случаев, на самом деле эта величина, по-видимому, ниже.

Дрожательный паралич и болезнь Паркинсона

Родственники больного с дрожательным параличом — довольно частые пациенты медико-генетических

консультаций, особенно если в семье окажется несколько таких случаев. Частота этой болезни в популяции составляет $\frac{1}{1000}$, а для старших возрастных групп (старше 50 лет) эта частота еще выше. Если исключить остаточные явления энцефалита, то этиология заболевания, вероятно, очень неоднородна и генетические механизмы, лежащие в основе семейных случаев, далеко не ясны. Есть основания считать, что редкие случаи этой болезни в молодом возрасте представляют собой аутосомные рецессивные поражения. Морфологически это дегенерация области globus pallidus. На Филиппинах описаны большие семьи, где отмечено рецессивное, сцепленное с X-хромосомой наследование данной болезни.

Однако подавляющее большинство случаев с проявлением в возрасте старше 45 лет относится к спорадическим; по поводу некоторых из таких случаев есть указания о доминантном наследовании с непостоянной пенетрантностью. Пратт (1967) пишет по этому поводу: «Доминантный способ наследования с проявлением гена у 25% носителей, по-видимому, является разумным объяснением семейного накопления дрожательного паралича». Подобная гипотеза, по-видимому, вполне удовлетворяет практическим требованиям оценки риска для родственников. В тех случаях, когда проявление болезни приходится на возраст старше среднего, для оценки риска можно использовать гипотезу доминантного наследования с пенетрантностью, равной 25% (как это описано в гл. IV). Для семей, где пенетрантность явно выше или где она полная, необходимо сделать соответствующий перерасчет.

Нарколепсия

Это заболевание относится к очень редким, и наши сведения о его частоте в семьях весьма скудны. Большинство случаев являются спорадическими, однако среди близких родственников пробанда (первая степень родства) пораженные составляют $\frac{1}{10}$; описан ряд семей, где предполагается аутосомное доминантное наследование.

ДЕФЕКТЫ И

В спорадических и для 1 примерно 10 детельствующей оценка риска

Мигрень — что семейные ких случаев з нове простой с риск составляе

Мн

Врожденный тяжести являе рая степень арт другими аномал спинальной мыш мышечной дистро нако большинства Имеются отдельные сибсов, однако ча Если поражены н жна быть основан наследования. В с дующих сибсов, ве

Подострая к

Поскольку есть н заболевание встречае ственной анемией группой заболе

В спорадических случаях риск для последующих sibсов и для потомства пораженного индивидуума равен примерно $\frac{1}{10}$. Если имеются данные родословной, свидетельствующие о доминантном способе наследования, оценка риска производится на основании этой гипотезы.

Мигрень

Мигрень — настолько распространенное заболевание, что семейные случаи неизбежны. Тем не менее число таких случаев значительно превышает ожидаемое на основе простой случайности. При первой степени родства риск составляет, по-видимому, $\frac{1}{10}$.

Множественный артрогриппоз

Врожденный общий артрогриппоз различной степени тяжести является гетерогенным заболеванием; некоторая степень артрогриппоза наблюдается у ряда детей с другими аномалиями. Отдельные случаи обусловлены спинальной мышечной атрофией или поражениями типа мышечной дистрофии, возникающими пренатально. Однако большинство случаев являются идиопатическими. Имеются отдельные сообщения о наличии этой болезни у sibсов, однако чаще встречаются спорадические случаи. Если поражены несколько sibсов, то оценка риска должна быть основана на гипотезе аутосомно-рецессивного наследования. В спорадическом случае риск для последующих sibсов, вероятно, не превышает $\frac{1}{20}$.

Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга

Поскольку есть некоторые основания считать, что это заболевание встречается только в сочетании со злокачественной анемией, мы рассмотрим его в связи с этой группой заболеваний в гл. XIX.

Сирингомиелия

Сирингомиелия и сирингобульбия относятся к числу очень редких заболеваний, проявляющихся до наступления половой зрелости. Хотя эти заболевания описаны у идентичных близнецов и у пар сибсов, в консультацию по поводу риска для сибсов обращаются лишь в исключительных случаях. Как бы то ни было, возможность появления второго случая у сибса или у любого другого родственника очень мала.

ДЕТСКИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ПАРАЛИЧИ

Церебральные параличи у детей принято выделять в одну группу, так как обычно такие дети из-за своей инвалидности нуждаются в специальном обучении. Ясно, однако, что здесь речь идет о гетерогенной группе болезней различной тяжести; во многих случаях паралич сопровождается умственной отсталостью и (или) эпилепсией. Для некоторых детей риск развития церебрального паралича особенно высок; так, например, обстоит дело с недоношенными детьми, с теми, которые подвергались воздействию аноксии, внутриутробной или постнатальной, или появились на свет в результате осложненных родов. Однако лишь в небольшом проценте случаев детского церебрального паралича можно с уверенностью установить этиологическую роль того или иного из перечисленных факторов. Некоторые случаи хореоатетоза возникают в результате ядерной желтухи при Rh-несовместимости. Некоторые другие формы желтухи относятся к моногенным поражениям, таким, например, как сфероцитоз, определяемый аутосомным доминантным геном, или синдром Криглера — Наджара, вызываемый аутосомным рецессивным геном.

Существует несколько моногенных заболеваний, при которых одним из клинических симптомов является церебральный паралич. Например, лейкодистрофия Пелицеуса — Мерцбахера, X-сцепленная гидроцефалия, синдром Найхана, которые наследуются как признаки, сцепленные с X-хромосомой, и атаксия-телеангиэктазия, которая относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям. Риск возникновения заболевания у сибсов будет такой

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ
же, как и для любого
церебральный паралич
фектах мозга.

После исключения
еще большая группа
численные попытки
параличи на основе п
нических симптомов
стей. Однако для и
церебральные парали
обладает в клиниче
ность или признаки х

Спастический

Случаи паралича,
в форме спастической
выявить ни одну из
рассматривать как сп
же заболевания, опре
ленным рецессивным г
нее проявление, и оце
должна производиться
ческих случаях церебр
довой травмой или др
чинами, риск для пос
мости, невелик — прим
ских случаях, если яви
состоят в родстве, рис
примерно $\frac{1}{30}$. Если же
или если в семье нескол
гает $\frac{1}{4}$; при наличии д
ном с полом, риск для м

В сущности такие ж
реоатетозу и к тем
тоза преобладают

же, как и для любого моногенного заболевания. Однако церебральный паралич возможен также при грубых дефектах мозга.

После исключения перечисленных причин остается еще большая группа случаев. Предпринимались многочисленные попытки классифицировать церебральные параличи на основе патоморфологических критериев, клинических симптомов или по числу пораженных конечностей. Однако для наших целей удобнее группировать церебральные параличи в зависимости от того, что преобладает в клинической картине — атаксия, спастичность или признаки хореоатетоза.

Спастический церебральный паралич

Случаи паралича, проявляющегося главным образом в форме спастической диплегии, при которых не удается выявить ни одну из упомянутых выше причин, можно рассматривать как спорадические; правда, известны также заболевания, определяемые аутосомным или Х-сцепленным рецессивным геном, для которых характерно раннее проявление, и оценка риска для последующих sibсов должна производиться, как указано ниже. В спорадических случаях церебрального паралича, вызванного родовой травмой или другими перечисленными выше причинами, риск для последующих sibсов, по всей видимости, невелик — примерно $\frac{1}{70}$. В других спорадических случаях, если явных причин нет и если родители не состоят в родстве, риск определяется величиной, равной примерно $\frac{1}{30}$. Если же речь идет о родственном браке или если в семье несколько таких случаев, то риск достигает $\frac{1}{4}$; при наличии данных о наследовании, сцепленном с полом, риск для мальчиков равен $\frac{1}{2}$.

Хореоатетоз

В сущности такие же рассуждения применимы к хореоатетозу и к тем случаям, когда симптомы хореоатетоза преобладают над спастичностью. Для спорадиче-

ном родстве или имеются двое или больше пораженных детей, то риск следует определять, исходя из гипотезы рецессивного наследования.

Вялую параплегию или тетраплегию следует отличать от врожденной амиотонии с аутосомно-рецессивным типом наследования. Описано несколько случаев ее у сибсов, однако при отсутствии надежной информации оценка риска должна производиться так же, как и при врожденной гемиплегии.

ЭПИЛЕПСИЯ

Многие близкие родственники больного эпилепсией буквально одержимы суеверным страхом перед тем, что эта болезнь неминуемо угрожает им или их детям. Она обычно представляется им классическим примером наследственного заболевания. Все авторы единодушно подчеркивают, что дать четкое определение идиопатической эпилепсии крайне трудно и что такие ее характеристики, как «стойкая» или «рецидивирующая», неизбежно произвольны.

Однако, по-видимому, эпилепсия встречается с частотой более 1 : 200, а среди детей — еще чаще. Эпилепсия сама по себе не вызывает снижения интеллекта, но она часто сочетается с умственной отсталостью либо связанной с аномалиями развития центральной нервной системы, либо входящей в комплекс многих синдромов, характеризующихся судорогами. В истории известны многочисленные случаи сочетания эпилепсии с высоким интеллектом, который не страдает даже при очень частых припадках болезни на протяжении многих лет. По-видимому, не приходится сомневаться в том, что те, у кого в раннем детстве бывали судорожные припадки, пусть даже это были единичные судороги во время какой-нибудь болезни, протекавшей с высокой температурой, более склонны к эпилепсии, чем те, у кого никогда таких припадков не было. Известно, что у сибсов пробандов с эпилепсией частота судорог в раннем детстве и частота эпилепсии выше.

Если у ребенка в раннем детстве были судорожные припадки, которые нельзя прямо связать с травмой моз-

га, инфекцией, эпилоией или с одним из многочисленных типичных синдромов, связанных с судорогами, то можно предсказать, что вероятность развития у них той или иной формы эпилепсии равна $\frac{1}{10}$, а у их сибсов $\frac{1}{30}$. Однако есть также типы

Однако есть такие типы детских судорог, которые чре-
ваты более высоким риском, и потому указанные выше
цифры можно использовать только после консультаций
с невропатологом-педиатром. Если первый приступ су-
дорог возник у ребенка после года, то риск (как для про-
банда, так и для сибсов) значительно выше, но если та-
кой приступ впервые произошел в возрасте 5—6 лет,
величина риска снижается.

Если у больного эпилепсией электроэнцефалографическая (ЭЭГ) картина нормальна или, хотя и отличается от нормы наличием диффузных нарушений ритма, не типична для эпилепсии, то риск для потомства такого больного составляет около $\frac{1}{30}$. При наличии данных об эпилепсии у близких родственников одного из супругов риск этот увеличивается.

*Электроэнцефалографические изменения
у больных эпилепсией и их родственников*

У детей, даже при наличии типичных эпилептических судорог, редко наблюдаются характерные изменения на ЭЭГ. Поэтому у них трудно интерпретировать запись вообще и для локализации очага — в частности. При обследовании родителей больного эпилепсией ребенка в большинстве случаев у одного из них, а нередко и у обоих выявляются те или иные электроэнцефалографические изменения; однако, как правило, изменения эти неспецифичны, а частота их в значительной мере зависит от критериев оценки ЭЭГ.

Существуют два типа эпилепсии с характерной электроэнцефалографической картиной, которая обнаруживается в раннем детстве, но затем у взрослого иногда нормализуется. Оба эти типа болезни определяют высокий риск при первой степени родства. Первая из них — это центрэнцефалическая эпилепсия, к которой отно-

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

При обоих этих типах родственных больных обнаруживается с ЭЭГ сильно варьирует. возникают в возрасте после 20 лет. Часто встречаются у 30% близких родства) в том или ином характерные изменения ЭЭГ картины, характерные в какой-то мере перекрываются тенденцией к уменьшению в зрелом возрасте и в обоих родственных (первая в том или ином возрасте составляет примерно $\frac{1}{8}$. Имеется, по-видимому, характерных признаков.

Имеется, по-видимому, характерно после фотознцевалографических изменений детей с эпилепсией, однако у небольшого числа характерной раздражения светового раздражения фотознцевалографической реакции не наблюдается.

сятся случаи *petit mal*. В этих случаях эпилептический разряд, по-видимому, начинается в передних отделах мозгового ствола и определяет картину ЭЭГ, характеризующуюся подкорковым комплексом: «спайк-волна» с частотой 3 в 1 с во время припадков и после него и симметричными спайками и волнами между припадками. Оказалось, однако, что далеко не во всех случаях *petit mal* имеется такая картина ЭЭГ, а если она иная, то величины риска для родственников ниже. Ко второму типу относится височная очаговая эпилепсия, при которой на ЭЭГ обнаруживаются характерные спайки, возникающие от глубинного очага в височной доле.

При обоих этих типах болезни у большинства близких родственников больного (при первой степени родства) обнаруживается сходная ЭЭГ. Воспроизводимость ЭЭГ сильно варьирует. Наблюдаемые изменения редко возникают в возрасте моложе 2—3 лет и часто исчезают после 20 лет. Часто встречаются указания на то, что примерно у 30% близких родственников (первая степень родства) в том или ином возрасте проявляются характерные изменения ЭЭГ. Электроэнцефалографические картины, характерные для этих двух типов болезни, в какой-то мере перекрываются. Оба типа отличаются тенденцией к уменьшению частоты припадков, которые в зрелом возрасте и вовсе прекращаются. Доля близких родственников (первая степень родства), у которых в том или ином возрасте проявится такой тип болезни, составляет примерно $\frac{1}{8}$.

Имеется, по-видимому, ряд форм эпилепсии, для которых характерно появление электроэнцефалографических изменений после фотостимуляции. Подобная электроэнцефалографическая реакция на световое раздражение действительно значительно чаще встречается у детей с эпилепсией, однако она нередко бывает и у здоровых детей. Лишь у небольшого процента больных детей с характерной энцефалографической картиной после светового раздражения наблюдаются судороги. Семейное накопление случаев патологической электроэнцефалографической реакции на световое раздражение выражено в значительной степени. Частота таких случаев

у близких родственников пробанда (первая степень родства) достигает почти 50%.

По-видимому, существует синдром, одним из проявлений которого является «световая» эпилепсия и который наследуется по доминантному типу с непостоянной пенетрантностью. Этот синдром характеризуется, кроме того, нефропатией, «нервной» глухотой, умственной отсталостью и гиперпролинемией. В описанных семьях проявления этого синдрома разнообразны.

Тяжелые повторные судороги в детском возрасте с летальным исходом

Существует ряд заболеваний, для которых характерны повторные судороги в детском возрасте, сопровождающиеся неврологическими симптомами и быстро развивающимися изменениями личности. Одним из таких примеров может служить синдром Альпера (детская полиодистрофия), который наследуется по аутосомно-рецессивному типу; первичным поражением при этом является прогрессирующая дегенерация серого вещества мозга.

Однако, по всей видимости, бывают и другие причины заболеваний, при которых у ребенка одновременно с появлением судорог наблюдаются быстро развивающиеся изменения личности, причем большинство из них носят характер спорадических, а не обусловленных рецессивными генами. Как обычно, в таких случаях, если речь идет о родственном браке или о поражении нескольких sibсов, при оценке риска следует исходить из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования. В спорадических случаях риск для потомства составляет не более $\frac{1}{10}$.

Миоклонические эпилепсии

Одна из форм миоклонической эпилепсии была тем первым заболеванием у человека, которое было описано как заболевание, обусловленное рецессивным геном; этот тип заболевания, хотя и не очень распространен, встречается чаще, чем более мягкие формы. Последние

относятся, по-видимому, к заболеваниям. При рецессивных формах миоклонической эпилепсии наблюдаются приступы.

Общие

Ford F. R. (1960). Diseases of Childhood and Adolescence, 4th ed. Oxford University Press, London.

Врожденные

Carter C. O., David P. A. (1962). A study of major central nervous system degeneration, Paediatrics, 29, 581-584. Wales, J. Med. Genet., 5, 81-84. Menkes J. H., Alter M., Steinberg J. H. (1962). A sex-linked degeneration of growth, peculiar inheritance, Paediatrics, 29, 581-584. Stevenson A. C., Johnston D. R. (1966). Congenital degeneration of the brain, a series of consecutive birth defects, of the Bulletin of the World Health Organization, Geneva.

Моногенные

Crowe F. W., Schull W. J. (1962). A study of the inheritance of congenital and genetic diseases, Springfield, Ill. C. C. Thomas, Springfield, Ill. Nevin N. C., Pearce W. G. (1956). Aspects of tuberous sclerosis, J. N. (1956). Amyotonia congenita, 1, 1023-1027.

Hill J. D. N., Parr G. (ed.) (1955). Symposium on its various aspects, Springfield, Ill. R. S. (1955). Lennox W. G., Lennox M. (1955). In Epilepsy and Related Disorders, Brown and Co., Boston, Mass. Livingstone S. (1954). The Inherited Disorders of Childhood, Edinburgh, E. & S. Livingstone.

относятся, по-видимому, к аутосомным доминантным заболеваниям. При рецессивных формах типичные эпилептические припадки часто за несколько лет предшествуют миоклонической форме, однако при доминантных формах миоклония наблюдается с самого начала.

ЛИТЕРАТУРА

Общие вопросы

- Ford F. R. (1960). *Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Pratt R. T. C. (1967). *The Genetics of Neurological Disorders*, Oxford University Press, London.

Врожденные уродства

- Carter C. O., David P. A., Laurence K. M. (1968). A family study of major central nervous system malformations in South Wales, *J. Med. Genet.*, 5, 81—106.
- Menkes J. H., Alter M., Steigleder G. K., Weakley D. R., Sung J. H. (1962). A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration, *Paediatrics*, 29, 764—779.
- Stevenson A. C., Johnston H. A., Stewart M. I. P., Golding D. R. (1966). Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centres. Supplement to Vol. 34 of the *Bulletin of the World Health Organization*, World Health Organization, Geneva.

Моногенные заболевания

- Crowe F. W., Schull W. J., Neel J. V. (1956). *A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis*, C. C. Thomas, Springfield.
- Nevin N. C., Pearce W. G. (1968). Diagnostic and genetical aspects of tuberous sclerosis, *J. med. Genet.*, 5, 273—280.
- Walton J. N. (1956). Amyotonia congenita: a follow-up study, *Lancet*, 1, 1023—1027.

Эпилепсия

- Hill J. D. N., Parr G. (ed.) (1963). *Electroencephalography. A symposium on its various aspects*, Macdonald, London.
- Illingworth R. S. (1955). Sudden mental deterioration with convulsions in infancy, *Arch. Dis. Childh.*, 30, 529—537.
- Lennox W. G., Lennox M. A. (1960). The Genetics of epilepsy. In *Epilepsy and Related Disorders*. Vol. 1, Chapter XVII. Little, Brown and Co., Boston, Mass.
- Livingstone S. (1954). *The Diagnosis and Treatment of Convulsive Disorders in Children*, C. C. Thomas, Springfield.
- Ounsted C. (1955). Genetic and social aspects of the epilepsies of childhood, *Eugen. Rev.*, 47, 33—49.

ГЛАВА X

ДЕФЕКТЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗА

Хотя общие принципы оценки риска для абиотрофных заболеваний и аномалий развития глаза такие же, как и для заболеваний других органов, имеется ряд особенностей, на которых следует остановиться. Существуют разнообразные поражения, иногда мало отличающиеся друг от друга, которые определяются единичными генами. Далее, очень многие сходные заболевания в различных семьях наследуются по разному типу — аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и сцепленному с полом. Хотя в отдельных случаях удается обнаружить некоторые различия в степени тяжести заболевания или в возрасте его проявления, соответствующие разным типам наследования, тем не менее в большинстве случаев этого не наблюдается.

Во многих семьях у индивидуумов, которые должны были получить от предков идентичные вредные гены, патоморфологические изменения глаза оказываются весьма различными. В тех случаях, когда эти дефекты представляют собой результат аномалии развития глаза, знание всех тонкостей его морфогенеза позволит понять общее происхождение этих аномалий; однако в ряде случаев вариации в механизме различий объяснить этим способом нельзя. Можно предположить, что время проявления действия генов, контролирующих морфогенез, сдвигается под влиянием аддитивного действия множественных генов или факторов внешней среды. Гипотеза такого локального плейотропизма применима, хотя и в меньшей степени, и к случаям абиотрофии. Возможно, что часть этих различий обнаруживается лишь благодаря усовершенствованию методов офтальмологического обследования.

Однако
деляются е
дословной,
оценка рис
существенн
кают при д
аутосомных
непостоянна
в разных се
риск. Во-вт
скими, и по
ляют собой
следует возд
мологическо
но и его бли

Часто уд
ных заболе
ников позво
тельные откл
в семье. На
поражения м
следования
глаза обнару
денных аном
собой часть с

Известно
относятся к с
видимому, ау
стоянной пен
дефектам, ка
и эпифарис
Колобома
которых синд
ных щелей, и
косой расщел
век носит хара

Однако, поскольку многие заболевания глаза определяются единичными генами, при наличии данных родословной, указывающих на характер наследования, оценка риска в большинстве случаев не представляет существенных трудностей. Основные трудности возникают при двух обстоятельствах. Во-первых, для многих аутосомных доминантных заболеваний глаза характерна непостоянная пенетрантность, и, так как последняя в разных семьях различна, редко удается точно оценить риск. Во-вторых, многие случаи являются спорадическими, и порой нельзя исключить того, что они представляют собой фенокопии. В таких, спорадических, случаях следует воздержаться от совета до тщательного офтальмологического обследования не только самого пробанда, но и его близких родственников.

Часто удается отличить эмбриопатии от наследственных заболеваний. Тщательное обследование родственников позволяет нередко обнаружить самые незначительные отклонения и определить способ передачи генов в семье. Наконец, хотя, очевидно, не всегда, характер поражения может указать на определенный способ наследования и исключить другие. Все аномалии развития глаза обнаруживаются в случаях множественных врожденных аномалий, и большинство из них представляет собой часть специфических синдромов.

ДЕФЕКТЫ ВЕК

Известно множество таких дефектов. Многие из них относятся к спорадическим, другие же определяются, по-видимому, аутосомными доминантными генами с непостоянной пенетрантностью. Сказанное относится к таким дефектам, как эпикант, простой птоз, блефарохлазис и эпиблефарон, дистихиаз, энтропион и блефарофимоз.

Колобомы век, особенно нижних, характерны для некоторых синдромов, связанных с незаращением жаберных щелей, и могут быть минимальным проявлением косой расщелины лица. Большинство случаев колобомы век носит характер спорадических.

ДЕФЕКТЫ СЛЕЗНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПРОТОКОВ

Случаи отсутствия слезных желез и протоков относятся обычно к спорадическим, однако иногда они наблюдаются у одного из родителей и ребенка или у сибсов.

АНОФТАЛЬМ, МИКРОФТАЛЬМ, КРИПТОФТАЛЬМ И ЦИКЛОПИЯ

АНОФТАЛЬМ

Полный анофтальм встречается крайне редко по сравнению с теми поражениями, при которых в глазнице все же обнаруживаются некоторые рудименты глаза. Полный или почти полный анофтальм является обычно аутосомным рецессивным признаком. Следует напомнить, что это поражение может быть связано с аринцефалией, иногда (но не всегда) обусловленной трисомией-D. Поражения этого типа связаны с недоразвитием лобно-носового отростка (эту аномалию описывают иногда как отсутствие лица) и близки к циклопии, которая не имеет отношения к трисомии-D, а наследуется как аутосомно-рецессивный признак. В некоторых случаях микрофтальм на одной стороне лица сочетается с анофтальмом на другой; в этих случаях имеет место аутосомно-доминантное наследование, однако в таких семьях у большинства пораженных членов обычно обнаруживается либо только микрофтальм, либо колобома радужной или сосудистой оболочки.

МИКРОФТАЛЬМ

Микрофтальм может сочетаться с колобомой, и в этом случае он наследуется по аутосомно-доминантному типу. Истинный микрофтальм бывает и аутосомно-доминантным, и рецессивным, но известно также много фенкопий, так что оценка риска для сибсов в спорадических случаях при отсутствии кровного родства между родителями представляет серьезные трудности. По всей видимости, при оценке риска следует исходить из того, что 50% спорадических случаев представляют собой

фенкопии; если
ков (первая сте
наследования не
приблизительно

Во многих сл
таракты, приче
множественной
по-видимому, не
известен сцеплен
ром, который ск
умственной отста
этих заболеваний
мому, являются
1963). Описан т
фтальм, сопровож
фектами глаз.
микрофтальм с ум

При криптофта
крыто кожей или
жет представлять
кисту. Этот край
виде почти совсем
чаев речь идет о с
саны синдромы, кот
родителей или рож
сов можно считать
в спорадических с
подобных нарушении
ставляет от $\frac{1}{15}$ до $\frac{1}{20}$

Циклопия весьма
лучи тяжелым дефек
вается у родителей и
по всей вероятности
большинство оста

фенокопии; если при обследовании близких родственников (первая степень родства) никаких данных о типе наследования не получено, величина риска составляет приблизительно $\frac{1}{8}$.

Во многих случаях микрофтальма наблюдаются катаракты, причем поражения эти являются компонентами множественной аномалии. Большинство таких случаев, по-видимому, не относится к наследственным. Однако известен сцепленный с X-хромосомой рецессивный синдром, который складывается из микрофтальма, слепоты, умственной отсталости и аномалии рук. Некоторые из этих заболеваний, сцепленных с X-хромосомой, по-видимому, являются примерами болезни Норри (Варбург, 1963). Описан также аутосомно-рецессивный микрофтальм, сопровождающийся катарактой и другими дефектами глаз. Также, по-видимому, наследуется и микрофтальм с умственной отсталостью.

КРИПТОФТАЛЬМ

При криптофтальме недоразвитое глазное яблоко покрыто кожей или толстой соединительной тканью и может представлять собой просто недифференцированную кисту. Этот крайне редкий дефект в изолированном виде почти совсем не встречается. В большинстве случаев речь идет о спорадической аномалии, однако описаны синдромы, которые на основании кровного родства родителей или рождения нескольких пораженных siblings можно считать аутосомно-рецессивными. Вероятно, в спорадических случаях криптофтальма или других подобных нарушений при неродственном браке риск составляет от $\frac{1}{15}$ до $\frac{1}{20}$.

ЦИКЛОПИЯ

Циклопия весьма неоднородна по этиологии, и, будучи тяжелым дефектом, как правило, не обнаруживается у родителей и у детей. Хотя некоторые случаи, по всей вероятности, представляют собой фенокопии, большинство остальных наследуется по аутосомно-ре-

цессивному типу. Из этого и следует исходить при оценке риска.

ДЕФЕКТЫ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА ТИПА КОЛОБОМЫ

Термин *коломба* можно использовать в узком смысле для обозначения ряда аномалий развития глазного яблока, связанных с неправильным закрытием эмбриональной глазной щели. В норме эта щель закрывается к концу 6-й недели внутриутробного развития. Однако с колобомой могут сочетаться другие аномалии глаза, и здесь возможен другой тип связи. Колобома настолько часто встречается у родственников пробанда с другой аномалией, что можно предполагать общий генетический механизм. Например, аниридию иногда считают дефектом типа колобомы, тогда как эмбриологически она, по-видимому, вызывается нарушением развития глазного бокала, который начинает формироваться через 4—5 недель после закрытия глазной щели. Тем не менее у многих родственников пробанда с аниридией можно обнаружить колобому глазного яблока, и создается впечатление, что здесь действуют одни и те же предковые гены.

Очевидно, имеются разнообразные генные мутации, которые влияют на развитие глазного яблока и характеризуются различным выражением, что, несомненно, обусловлено модифицирующим влиянием множества генов на время проявления генов, контролирующих морфогенез.

Колобомы, проявляющиеся в виде расщелин, могут распространяться на весь глаз (т. е. на радужную оболочку, хрусталик, сосудистую оболочку, сетчатку и диск зрительного нерва) либо захватывать лишь некоторые, а иногда и одну из этих структур. Любая комбинация может сопровождаться другими дефектами глаза или аномалиями других органов. Кроме того, в основе этих аномалий может лежать не только моногенное наследование, но и разнообразные воздействия *in utero*, т. е. они могут представлять собой фенкопии. В пользу такой возможности убедительно свидетельствует преобладание спорадических случаев всех типов независимо от

того, является ли К...
же частью комплек...
развития. Все сказанн...
в проблему оценки р...
принципы, указанные...
случаях, если исклю...
или передачи заболе...
небольшой дефект, сл...
50% оставшихся спо...
собой фенкопии или...
ников минимален); ос...
ми. В целом риск для...
в пределах от $\frac{1}{5}$ до $\frac{1}{1}$

КОЛОБОМА

Изолированная кол...
признак, обычно опред...
ным геном с высокой...
Это всегда так, даже...
глаза.

КОЛОБОМА СОСУДИСТ

Изолированная кол...
крайне редко. Наслед...
ляются аутосомным д...
постоянной пенетрантно...

Такие аномалии в...
обычно связаны с коло...
и часто с колобомой д...
Хотя, как правило, это...
сомно-доминантному тип...
аутосомно-рецессивное на...

АНИРИДИЯ И РАДУЖНО...
Аниридия никогда не...
в большинстве семей...
трантность, котор...

того, является ли колобома одиночным дефектом или же частью комплекса сложных аномалий физического развития. Все сказанное вносит существенные трудности в проблему оценки риска; при этом следует соблюдать принципы, указанные в начале главы. В спорадических случаях, если исключена вероятность кровного родства или передачи заболевания родственниками, имеющими небольшой дефект, следует исходить из того, что около 50% оставшихся спорадических случаев представляют собой фенкопии или мутации (т. е. риск для родственников минимален); остальные же являются сегрегантами. В целом риск для sibсов или потомства колеблется в пределах от $\frac{1}{5}$ до $\frac{1}{10}$.

КОЛОБОМА РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ

Изолированная колобома радужной оболочки — это признак, обычно определяемый аутосомным доминантным геном с высокой пенетрантностью — свыше 90%. Это всегда так, даже при наличии других дефектов глаза.

КОЛОБОМА ХРУСТАЛИКА

Изолированная колобома хрусталика встречается крайне редко. Наследственные случаи обычно определяются аутосомным доминантным геном, но с непостоянной пенетрантностью.

КОЛОБОМА СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И СЕТЧАТКИ

Такие аномалии в изолированном виде редки; они обычно связаны с колобомой диска зрительного нерва и часто с колобомой других частей глазного яблока. Хотя, как правило, этот дефект наследуется по аутосомно-доминантному типу, в ряде семей возможно и аутосомно-рецессивное наследование.

АНИРИДИЯ И ВРОЖДЕННАЯ АПЛАЗИЯ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ

Аниридия никогда не бывает полной. Наследование в большинстве семей доминантное с непостоянной пенетрантностью, которая, по-видимому, составляет около

90%. В отдельных случаях наследование носит характер аутосомно-рецессивного; в этих случаях наблюдается умственная отсталость. Все сказанное также относится и к аплазии радужной оболочки.

ДОБАВОЧНЫЕ ЗРАЧКИ И ЭКТОПИЯ ЗРАЧКА (ПОЛИКОРИЯ И КОРЕКТОПИЯ)

Эти аномалии могут быть односторонними и двусторонними. В 50% случаев они представляют собой фенотипии, но могут наследоваться и как аутосомные доминантные признаки с высокой пенетрантностью, хотя в случае эктопии степень пенетрантности значительно варьирует.

МИКРОФАКИЯ, СФЕРОФАКИЯ И НЕПРАВИЛЬНАЯ ФОРМА ХРУСТАЛИКА

Если эти аномалии не являются частью общего недоразвития глаза, то они определяются главным образом аутосомными рецессивными генами, хотя неправильная форма хрусталика (лентиконус и другие подобные аномалии) иногда встречается в последовательных поколениях.

ОСТАТОЧНАЯ ЗРАЧКОВАЯ ПЛЕНКА (MEMBRANA PUPILLARIS PERSISTENS)

Незначительные остатки зрачковой пленки встречаются довольно часто; их, по-видимому, можно обнаружить у 30% людей; в такой форме они не причиняют беспокойств; однако известны семьи, где эта аномалия сильно выражена и передается в ряде поколений по аутосомно-доминантному типу.

ЭКТОПИЯ ХРУСТАЛИКА

Врожденный подвывих хрусталика, как и спонтанный его подвывих у взрослых, обычно представляет собой аутосомный доминантный признак. Эктопия хрусталика и эктопия зрачка также, как правило, наследуются по аутосомному доминантному типу. Но, в некоторых семьях эктопия хрусталика (а обычно и зрачка) насле-

дефект
дуются по рецессивному
синдром Марфана и
же встречается подвы

ПСЕВДОКОЛ

Это поражение, ча
плазией, не является
оно передается как до
ной пенетрантностью.
было связано с аплика
гах и руках и прослеж
колений.

ВРОЖДЕННАЯ

Глаукома, развивающ
проводить другие аном
дия, колобома сосудисто
может быть также часть
арахнодактилии) и, накл
в комплекс более генера
гочисленными нарушения
То, что обычно называ
комой, представляет собо
торое может быть обнару
развивается в первые год
глаукома связана с врожд
ней камеры и представля
чески и генетически гетер
большинстве случаев нос
наследуются по аутосомн
высокая частота родстве
заставляет предположить
В остальных случаях сегре
мом, об одиночных сегрег
родителей. На этом ос
дическом случае

дуется по рецессивному типу. Необходимо исключить синдром Марфана и гомоцистинурию, при которых также встречается подвывих хрусталика.

ПСЕВДОКОЛОБОМА ЖЕЛТОГО ПЯТНА

Это поражение, часто называемое макулярной дисплазией, не является истинной колобомой. По-видимому, оно передается как доминантный признак с непостоянной пенетрантностью. Описана семья, где заболевание было связано с апикальной дистрофией пальцев на ногах и руках и прослеживалось на протяжении трех поколений.

ГЛАУКОМА

ВРОЖДЕННАЯ ГЛАУКОМА — БУФТАЛЬМ

Глаукома, развивающаяся до рождения, может сопровождать другие аномалии глаза, такие, как аниридия, колобома сосудистой оболочки или хрусталика. Она может быть также частью другого синдрома (например, арахнодактилии) и, наконец, глаукома может входить в комплекс более генерализованной эмбриопатии с многочисленными нарушениями морфогенеза.

То, что обычно называют простой врожденной глаукомой, представляет собой двустороннее поражение, которое может быть обнаружено при рождении или же развивается в первые годы жизни ребенка. Врожденная глаукома связана с врожденной аномалией угла передней камеры и представляет собой заболевание клинически и генетически гетерогенное. По-видимому, значительная часть случаев носит характер спорадических и в большинстве своем они являются фенотипами; многие наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Очень высокая частота родственных браков в таких семьях заставляет предположить наличие нескольких независимых рецессивных генов, определяющих это поражение. В остальных спорадических случаях речь идет, по-видимому, об одиночных сегрегантах в браке гетерозиготных родителей. На этом основании риск для sibсов в спорадическом случае при наличии кровного родства или

после рождения двух пораженных sibсов независимо от родства между родителями составляет $\frac{1}{4}$. Риск для последующих sibсов в спорадическом случае при неродственном браке будет около $\frac{1}{40}$.

ЮВЕНИЛЬНАЯ ГЛАУКОМА

Этот термин больше не применяется для обозначения самостоятельной нозологической единицы. К ювенильным относят случаи врожденной глаукомы с поздним проявлением и первичной глаукомы взрослых с ранним проявлением.

ПЕРВИЧНАЯ ГЛАУКОМА ВЗРОСЛЫХ

Первичная глаукома взрослых (в отличие от вторичной, связанной, например, с инфекцией или травмой) бывает двух типов: простая хроническая с открытым углом и застойная острая с закрытым углом. В более ранних сообщениях такого различия не проводили, так как угол передней камеры не исследовали.

Глаукома с закрытым углом

Это заболевание можно отличить от простой глаукомы с открытым углом с помощью гониоскопии. Оно описано у лиц, у которых размер хрусталика велик по отношению к размеру глазного яблока в целом. Этот тип глаукомы встречается реже, чем простая хроническая глаукома, и в среднем в более молодом возрасте. Такая глаукома относится, по-видимому, к полигенным поражениям и величины риска для близких родственников (первая степень родства) в спорадическом случае не так велики, как при простой хронической глаукоме. Родственники пробандов должны постоянно находиться под наблюдением; нет никакого сомнения в том, что вероятность развития глаукомы зависит от продолжительности жизни.

При этом заболевании циркуляция между периферическими венами. В большинстве случаев поражение является во всех) поражается роговица, иногда поражается в среднем глазу. Семейное накопление случаев заболевания прослеживается в нескольких поколениях, свидетельствует о доминантном наследовании. Некоторые авторы считают, что у sibсов здоровых родителей наследование рецессивное. Родословных с рецессивным наследованием с X-хромосомой.

Более вероятно, однако, что это заболевание является повышенным внутриглазным давлением в целом согласуется с патологией некоего порога, за которым наступает повышение внутриглазного давления, когда внутриглазное давление только в сторону повышения. Такое толкование семейных случаев на быт эмпирической. С помощью $\frac{1}{20} - \frac{1}{10}$ всех близких родственников (первая степень родства) отмечают повышение давления, либо спонтанное, либо при применении стероидного теста в значительной части случаев критерия, и поэтому тальмологу.

АНОМАЛИИ РЕФРАКЦИИ
Компоненты преломляющей системы глаза — кривизна роговицы, форма хрусталика и т. д. — являются индивидуальными. Каждый из этих компонентов

Глаукома с открытым углом

При этом заболевании в какой-то мере нарушена циркуляция между передней камерой и эписклеральными венами. В большинстве случаев (а возможно, и во всех) поражение является двусторонним, хотя один глаз иногда поражается раньше другого. Заболевание обычно проявляется в среднем или пожилом возрасте. Семейное накопление случаев и примеры, когда это заболевание прослеживается на протяжении двух или нескольких поколений, свидетельствуют в пользу ауто-сомно-доминантного наследования с неполной пенетрантностью. Некоторые авторы на основе появления болезни у сибсов здоровых родителей предполагают ауто-сомно-рецессивное наследование. Описано также несколько родословных с рецессивным наследованием, сцепленным с X-хромосомой.

Более вероятно, однако, что речь идет о полигенном предрасположении. У родственников пробанда часто выявляется повышенное внутриглазное давление, и картина в целом согласуется с представлением о существовании некоего порога, за которым следует необратимая стадия, когда внутриглазное давление может изменяться только в сторону повышения. Каким бы ни было генетическое толкование семейных случаев, оценка риска должна быть эмпирической. Создается впечатление, что у $\frac{1}{20} - \frac{1}{10}$ всех близких родственников пробанда (первая степень родства) отмечается повышение внутриглазного давления, либо спонтанное, либо под влиянием местного применения стероидов. Интерпретация стероидного теста в значительной мере зависит от использованного критерия, и поэтому ее следует поручать офтальмологу.

АНОМАЛИИ РЕФРАКЦИИ

Компоненты преломляющей системы нормального глаза — кривизна роговицы, глубина передней камеры, форма хрусталика и т. д. — все значительно варьируют от индивидуума к индивидууму, и, по-видимому, каждый из этих компонентов определяется многими генами.

Не удивительно поэтому, что общая сферическая рефракция и астигматизм в значительной мере коррелируют у близких родственников (первая степень родства). Не удивительно также, что, анализируя случаи высокой гиперметропии или миопии, можно выявить семьи, где частота аметропии настолько велика, что позволяет предположить моногенный механизм наследования. Это, разумеется, применимо лишь к тем случаям гиперметропии и, вероятно, также миопии, в которых нет сопутствующей дегенерации сосудистой оболочки.

При наличии у пробанда неосложненной миопии высокой степени (выше 6,0 D) частота такой степени близорукости у sibсов очень высока — от $\frac{1}{10}$ (при 6,0 D у пробанда) до $\frac{1}{6}$ (при более высокой миопии у пробанда).

Таковы же, по-видимому, величины риска при высокой степени близорукости у одного из родителей; если поражены оба родителя, эти величины следует удвоить. В случаях близорукости у одного из родителей и у ребенка или у двух sibсов риск для последующих детей должен быть около $\frac{1}{4}$.

АНОМАЛИИ РОГОВИЦЫ

СТАФИЛОМА РОГОВИЦЫ

Стафилома в сочетании с другими аномалиями или как изолированный дефект встречается в спорадических случаях. Описано лишь несколько случаев ее у сибсов или у одного из родителей и ребенка.

МИКРОКОРНЕА

Микрокорнеа обычно представляет собой часть генерализованного поражения глазного яблока, однако это может быть и пограничный случай (крайняя область кривой распределения диаметров роговицы). Роговица играет существенную роль в рефракции глаза. Описаны семейные случаи, согласующиеся с гипотезами доминантного и рецессивного наследования,

УПЛОЩЕНИЕ РОГОВИЦЫ (Cornea plana)

Эта аномалия может быть аутосомным доминантным или рецессивным признаком.

МЕГАЛОКОРНЕА

Такая роговица представляет собой рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой; реже, однако, он наследуется как аутосомный доминантный признак с отсутствием пенетрантности.

КЕРАТОКОНУС

Резко выраженный кератоконус может наблюдаться уже при рождении, но иногда он возникает позднее; эта аномалия обычно спорадическая, особенно ее врожденная форма. Слабо выраженный кератоконус может наследоваться как доминантный признак с непостоянной пенетрантностью, причем у некоторых членов семьи наблюдаются более выраженные формы.

ЗАДНИЙ ЭМБРИОТОКСОН

Это нарушение бывает спорадическим, но часто наблюдается у одного из родителей и у ребенка. Оно обнаруживается при синдроме Ригера (гл. XXIII), который наследуется по аутосомно-доминантному типу, а также при других, менее четко очерченных синдромах, связанных с аномалией развития переднего сегмента глаза или с аномалиями морфогенеза эктодермальных структур вообще. Такие аномалии относятся преимущественно к аутосомным доминантным признакам.

ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ

Офтальмологи обычно классифицируют эти дистрофии по локализации первичного поражения — в паренхиме или в пограничных мембранах. Однако при прогрессирующем характере поражения, а таких большинство, в конечном счете вовлекаются все слои роговицы.

Существует много различных форм наследственной дистрофии роговицы, и, по-видимому, все они являются

моногенными признаками. Уместно напомнить, что некоторые врожденные нарушения метаболизма, которые диагностируются на основании других признаков, также вызывают дистрофию роговицы.

Паренхиматозные дистрофии. Эти дистрофии бывают зернистого или пятнистого типа. Многие такие дистрофии, которые характеризуются ранним проявлением, не обладают прогрессирующим течением и варьируют по тяжести. Как правило, более тяжелые формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу, а более мягкие — по аутосомно-доминантному.

Паренхиматозные дистрофии с более поздним проявлением, которые обычно обладают прогрессирующим течением, почти все наследуются как аутосомные доминантные признаки с постоянной пенетрантностью. Однако это часто выясняется только после тщательного обследования родственников и выявления у них минимальных симптомов. Одна из форм — пятнистая дистрофия Фера — относится к аутосомным рецессивным признакам.

Дистрофии роговицы с поражением передней пограничной мембраны. Эти дистрофии, по-видимому, возникают первично в эпителии или в боуеновой оболочке. Они относятся, как правило, к аутосомным доминантным признакам с постоянной пенетрантностью и проявляются у подростков или молодых взрослых. Известны, однако, тяжелые формы эпителиальной дистрофии, которые проявляются в детском возрасте и наследуются как аутосомные рецессивные признаки.

Дистрофии роговицы с поражением задней пограничной мембраны. Эти дистрофии возникают в эндотелии или в десцеметовой оболочке и, по-видимому, относятся к аутосомно-доминантным признакам.

КАТАРАКТА

ВРОЖДЕННЫЕ КАТАРАКТЫ

У половины всех детей с врожденными катарактами нет других аномалий. Однако часто катаракты являются частью ряда синдромов, частью генерализованных ано-

малый развития глаза и аномалиями других орга-

Большинство врож- чаются как изолирован- скую природу, и офталь- троретинографии, а ине- определяют, связана ли же она наследственная.

В большинстве случ- руживаемых при рожде- доминантном наследова- где такие случаи встре- независимо от того, сост-

нет, что указывает на а- вание. Рecessивные ти- даются умственной отст- рые наследуются как

разнообразные формы - ракта, ядерная, зонуляр- ная, однако все они ча- доминантные признаки

ной пенетрантностью. То- а также катаракты, соп- ным микрофтальмом, и- сивные признаки, сцепл-

Консультирование ро- ных катаракт не вызыва- идет о родственном бр- словной, указывающие

ногенного наследования- никают обычные трудн- что катаракта представ- личины риска для संब- спорадических случаях- ше всего принять за 1/4.

В большинстве случ- проявлением представ- мые аутосомным

малый развития глаза или связаны с множественными аномалиями других органов.

Большинство врожденных катаракт, которые встречаются как изолированное поражение, имеют генетическую природу, и офтальмологи иногда с помощью электроретинографии, а иногда и без нее довольно легко определяют, связана ли катаракта с эмбриопатией или же она наследственная.

В большинстве случаев врожденных катаракт, обнаруживаемых при рождении, речь идет об аутосомном доминантном наследовании. Однако описан ряд семей, где такие случаи встречались лишь в одном поколении независимо от того, состояли ли родители в родстве или нет, что указывает на аутосомное рецессивное наследование. Рецессивные типы катаракт часто сопровождаются умственной отсталостью. Среди катаракт, которые наследуются как рецессивные, встречаются самые разнообразные формы — центральная пылевидная катаракта, ядерная, зонулярная, задняя полярная и тотальная, однако все они чаще наследуются как аутосомные доминантные признаки с постоянной или почти постоянной пенетрантностью. Тотальные врожденные катаракты, а также катаракты, сопровождающиеся слабо выраженным микрофтальмом, иногда наследуются и как рецессивные признаки, сцепленные с X-хромосомой.

Консультирование родственников в случае врожденных катаракт не вызывает никаких трудностей, если речь идет о родственном браке или имеются данные родословной, указывающие на специфический механизм моногенного наследования. В спорадических случаях возникают обычные трудности. Если офтальмолог уверен, что катаракта представляет собой эмбриопатию, то величины риска для sibсов минимальны. Во всех других спорадических случаях величину риска для sibсов лучше всего принять за $\frac{1}{4}$.

ЮВЕНИЛЬНЫЕ КАТАРАКТЫ

В большинстве случаев катаракты с ювенильным проявлением представляют собой аномалии, вызываемые аутосомным доминантным геном с более или менее

постоянной пенетрантностью, однако описаны случаи и с рецессивным наследованием. И здесь трудности возникают при спорадических случаях, когда величина риска для последующих sibсов должна быть $\frac{1}{4}$, поскольку доминантные случаи редки.

ПРЕСЕНИЛЬНЫЕ И СЕНИЛЬНЫЕ КАТАРАКТЫ

Частичное помутнение хрусталика настолько часто встречается в пожилом возрасте, что трудно бывает установить, в каких случаях оно является наследственным. Однако при исследовании катаракт, обнаруженных у родственников, выясняется, что эти катаракты обычно бывают одинакового типа. По всей вероятности, большинство случаев пресенильной и сенильной катаракты представляют собой аномалии, определяемые аутосомными доминантными генами с непостоянной пенетрантностью, хотя не исключено и полигенное предрасположение. Наблюдаемое отсутствие пенетрантности можно объяснить тем, что некоторые индивидуумы с минимальными симптомами катаракты умирают в более молодом возрасте; помутнение проявилось бы полностью, если бы эти индивидуумы прожили достаточно долго. При оценке риска следует исходить из гипотезы аутосомного доминантного наследования с пенетрантностью, установленной по родословной.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

НОЧНАЯ СЛЕПОТА

Эссенциальная ночная слепота с близорукостью относится к аутосомным доминантным признакам с постоянной пенетрантностью. Существуют еще две формы ночной слепоты, связанной с близорукостью. Одна из них наследуется как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой; в этом случае близорукость выражена слабо. Другая форма представляет собой аутосомный рецессивный признак; здесь близорукость резко выражена. Поэтому при оценке риска необходимо учитывать

распределение случаев близорукости. Неизвестна врожденная слепота.

Известна врожденная болезнь Ослепления, характеризующаяся бледным желтоватым цветом кожи в течение первых часов пребывания в жизни. Возвращается к нормальному цвету по мере взросления.

ДЕФЕК

Полная врожденная слепота является аутосомным признаком. Потеря способности видеть является аутосомным признаком с постоянной пенетрантностью.

Однако обычные аномалии, сцепленные с X-хромосомой, не воспринимают к себе 75% случаев действующей Тританопии также.

Прежде чем признать случаи, необходимо установить дефект цветового зрительного аппарата.

ДЕГЕНЕРАЦИЯ СОСУДИСТОЙ

Пигментный ретинопатический синдром может наследоваться по доминантному типу. При обоих рецессивных типах проявления наследования.

распределение случаев в семье и наличие или отсутствие близорукости. Необходимо обязательно исключать одну из форм пигментного ретинита, которая связана с ночной слепотой.

Известна врожденная форма ночной слепоты, именуемая болезнью Огуши, при которой глазное дно имеет бледный желтовато-серый цвет, однако после нескольких часов пребывания в полной темноте восстанавливается нормальный цвет глазного дна и на некоторое время возвращается ночное зрение. Эта болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

ДЕФЕКТЫ ЦВЕТОВОГО ЗРЕНИЯ

Полная врожденная потеря цветового зрения определяется аутосомным рецессивным геном. Тританопия — потеря способности воспринимать синий цвет — может быть аутосомным доминантным признаком с непостоянной пенетрантностью.

Однако обычные формы цветовой слепоты — это аномалии, сцепленные с X-хромосомой; около 8% мужчин не воспринимают красного и зеленого цвета, из них у 75% имеется дейтеранопия, а у 25% — протанопия. Тританопия также бывает сцеплена с X-хромосомой.

Прежде чем приступать к оценке риска в подобных случаях, необходимо тщательно определить характер дефекта цветового зрения и проконсультироваться с офтальмологом.

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И СЕТЧАТКИ

ПИГМЕНТНЫЙ РЕТИНИТ

Пигментный ретинит как изолированное заболевание может наследоваться по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному и X-сцепленному рецессивному типу. При обоих рецессивных типах наследования возможно проявление признака в гетерозиготном состоянии. Классифицируя случаи пигментного ретинита по типам наследования, мы получаем клинически гетеро-

генные группы; обследование глазного дна в каждом конкретном случае мало что дает для определения возможного типа наследования. Доминантные типы, как правило, отличаются менее тяжелым течением. Пигментные ретинопатии, которые являются компонентами синдрома Ушера или других сходных с ним синдромов, сочетающиеся с некоторыми тяжелыми формами глухоты и умственной отсталостью, обычно наследуются по рецессивному типу. Ретинопатии бывают компонентами ряда генерализованных синдромов, которые рассматриваются в других главах.

Имеются некоторые обнадеживающие указания на то, что электроретинография поможет дифференцировать различные типы пигментного ретинита. Для целей медико-генетического консультирования это очень важно.

Пигментная дегенерация сетчатки с ранним проявлением, сопровождающаяся слепотой (врожденная тапеторетинальная дегенерация Лебера, иногда именуемая аплазией сетчатки), является аутосомным рецессивным поражением.

ХОРИОРЕТИНАЛЬНЫЕ АБИОТРОФИИ

Атрофия коры мозга, которая обычно сопровождается высокой степенью близорукости, чаще всего наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Хориоидеремия (прогрессирующая атрофия сосудистой оболочки) обычно описывается как X-сцепленный рецессивный признак. Однако, поскольку гетерозиготных женщин всегда удается выявить, эту патологию можно рассматривать как X-сцепленную доминантную с меньшей степенью проявления у женщин.

СКЛЕРОЗ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Центральный склероз сосудистой оболочки относится к аутосомным рецессивным признакам, однако описаны случаи его проявления в двух последовательных поколениях. Распространенный склероз сосудистой оболочки наследуется как аутосомный доминантный признак.

ДЕФЕКТЫ

ДИСТРО

Дистрофия желтого
ных семьях в разные
лодой возраст пораже
в более раннем возра
аутосомными рецесси
доминантными. Дист
с ретиношизисом, в н
X-сцепленный рецесси
строфия желтого пят
ляется доминантным
чаи пропуска поколен

СОТОВИДН

Сотовидная дистро
собой узелковую деген
рассматривалась как
аутосомный доминант
трантность. Однако
вание не затрагивает
не страдает.

ОТСЛ

Отслойка сетчатки
которых случаях она с
в других — с кистозно
тиношизисом, причем в
вания предполагать X-
вание. Врожденная пол
глиома) обычно явля
признаком с неполной

НАСЛЕДС
АТРОФИИ З

Приводимые ниже да
та и Джея (1968). Атр
мостоятельное заб
различному типу

ДИСТРОФИЯ ЖЕЛТОГО ПЯТНА

Дистрофия желтого пятна может проявляться в разных семьях в разные периоды жизни, причем самый молодой возраст поражения 8 лет. Формы, проявляющиеся в более раннем возрасте, как правило, чаще бывают аутосомными рецессивными, остальные — аутосомными доминантными. Дистрофия желтого пятна, связанная с ретиношизисом, в некоторых семьях наследуется как Х-сцепленный рецессивный признак. Экссудативная дистрофия желтого пятна (болезнь Сорсби) обычно является доминантным поражением, однако описаны случаи пропуска поколения.

СОТОВИДНАЯ ДИСТРОФИЯ ДОЙНА

Сотовидная дистрофия Дойна, которая представляет собой узелковую дегенерацию мембраны Бруха, прежде рассматривалась как хориоидит; она наследуется как аутосомный доминантный признак с постоянной пенетрантностью. Однако у многих людей основное заболевание не затрагивает желтого пятна, и поэтому зрение не страдает.

ОТСЛОЙКА СЕТЧАТКИ

Отслойка сетчатки имеет различную этиологию. В некоторых случаях она связана с сильной близорукостью, в других — с кистозной дегенерацией сетчатки или ретиношизисом, причем в том и другом случаях есть основания предполагать Х-сцепленное рецессивное наследование. Врожденная полная отслойка сетчатки (псевдоглиома) обычно является аутосомным доминантным признаком с неполной пенетрантностью.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Приводимые ниже данные взяты из обзора Харкурта и Джея (1968). Атрофия зрительного нерва как самостоятельное заболевание может наследоваться по различному типу.

Известно два типа врожденной, или детской, атрофии зрительного нерва. Наиболее распространенный тип представляет собой аутосомно-рецессивное поражение, которое либо обнаруживается сразу при рождении, либо проявляется в первые годы жизни. Характерны атрофия диска зрительного нерва и нистагм. Зрение страдает очень сильно; иногда наступает полная слепота.

Аутосомно-доминантная форма, которая также наблюдается либо при рождении, либо в первые годы жизни, относится к менее тяжелым поражениям. Центральное зрение в значительной мере сохранено; нистагм встречается редко. Цветовое зрение страдает в меньшей степени. При обеих формах электроретинограмма нормальная.

Атрофия зрительного нерва Лебера, по-видимому, генетически гетерогенна. Ее появлению часто предшествует острый ретробульбарный неврит. Заболевание проявляется обычно после наступления половой зрелости, но не позднее 30 лет. В некоторых родословных картина напоминает наследование X-сцепленного рецессивного признака. Однако ни у пораженных мужчин, ни у их дочерей дети не поражены. В противоположность этому в некоторых семьях у пораженных и непораженных женщин встречалось пораженное потомство любого пола. Однако в ряде семей заболевание, не отличимое от болезни Лебера, наследуется как аутосомный доминантный признак. При оценке риска следует исходить из типа наследования в конкретной семье.

ПОРАЖЕНИЕ НАРУЖНЫХ ГЛАЗНЫХ МЫШЦ

НИСТАГМ

Нистагм как изолированное поражение чаще наследуется как X-сцепленный рецессивный признак. Необходимо исключать глазной альбинизм, который наследуется по такому же типу. Описан, кроме того, нистагм, который вызывается аутосомными генами, как доминантным, так и рецессивным.

Содружестве
ми рефракции
часто наблюдает
распределения
наследование
гочисленных фак
тифицировать.
о том, что пре-
инфекции играю
гии этой аномали
Имеются уб
1967) того, что
лиопия и анома
в семьях незави
данные о том, что
гося косоглазия
предрасположени
отсюда и оценка
случаев расходящ
Сходящееся ко
зана с аметропие
пробанда (первая
зием. Если оба ро
поражены, то рис
он близок к $\frac{1}{2}$.
Расходящееся
дается аномалиям
ственников пробан
Если в семье пора
вая степень родств
является высоким, в
(Синдром С
Синдром ретракци
ной щели и относите
мышцы обнаружива
9 Зак. 202

КОСОГЛАЗИЕ

Содружественное косоглазие, связанное с аномалиями рефракции или нарушением бинокулярного зрения, часто наблюдается у близких родственников. Характер распределения в семьях предполагает полигенное наследование и, вероятно, отражает роль многочисленных факторов, которые не всегда можно идентифицировать. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пре- и перинатальные экзогенные факторы и инфекции играют весьма незначительную роль в этиологии этой аномалии.

Имеются убедительные доказательства (Рихтер, 1967) того, что нарушения бинокулярного зрения, амблиопия и аномалии рефракции могут наследоваться в семьях независимо от косоглазия. Кроме того, есть данные о том, что в основе расходящегося и сходящегося косоглазия лежит одно и то же наследственное предрасположение. Тем не менее частоты в семьях, а отсюда и оценка риска значительно отличаются для случаев расходящегося и сходящегося косоглазия.

Сходящееся косоглазие. Большая часть случаев связана с аметропией. Около $\frac{1}{7}$ близких родственников пробанда (первая степень родства) страдает косоглазием. Если оба родителя, родители и дети или оба сибса поражены, то риск для следующих детей очень высок: он близок к $\frac{1}{2}$.

Расходящееся косоглазие не так часто сопровождается аномалиями рефракции, и риск для близких родственников пробанда ниже: он составляет всего $\frac{1}{10}$. Если в семье поражены два близких родственника (первая степень родства), то риск для последующих детей является высоким, вероятно около $\frac{1}{4}$.

СИНДРОМ ДЮЭЙНА

(СИНДРОМ СТИЛЛИНГА — ДЮЭЙНА — ТЕРКА)

Синдром ретракции глазного яблока с сужением глазной щели и относительным преобладанием нижней косой мышцы обнаруживается при синдроме Клиппеля—Фей-

ГЛАВА XI

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ И ПСИХИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ

Отставание в умственном развитии любой степени по своему происхождению весьма гетерогенно. В дальнейших рассуждениях мы будем исходить из допущения, что для ориентировочной оценки интеллекта может быть использован коэффициент умственного развития — IQ — сумма баллов, полученных при стандартизованных тестах на интеллект, скорректированных с учетом возраста и среднего значения для популяции — 100. Обычно предполагается, что на 85% дисперсия этой оценки обусловлена множеством аддитивных генов с малым действием (не имеющих ни доминантности, ни рецессивности), а на остальные 15% — внешними факторами, такими, как воспитание и образование.

Приняв такую модель, можно ожидать, что, как и для других полигенных признаков, распределение IQ в популяции будет нормальным, или гауссовым, и что корреляция IQ у родственников будет подчиняться правилу $\left(\frac{1}{2}\right)^n$, где n — степень родства (гл. III). И действительно, установлено, что распределение IQ в популяции близко к нормальному; такое совпадение отмечается в той части кривой распределения, которая соответствует значениям $IQ > 70$. В области же значений $IQ < 70$ число индивидуумов превышает ожидаемое на основании нашей модели. При анализе этого явления становится ясно, что избыток в области, соответствующей низкому уровню интеллекта, создается за счет тех индивидуумов, на нормальное развитие которых на том или ином этапе повлияли различного рода «случайности». Термин «случайность» применяется здесь в широком смысле; случайности эти можно разбить на следующие группы.

А. Обусловленные факторами внешней среды

1. Внутриутробные влияния, в том числе инфекции; из них распознается лишь очень небольшой процент случаев.
2. Аноксия плода, постнатальная аноксия и разные виды родовой травмы.
3. Ядерная желтуха, вызванная Rh-несовместимостью между матерью и плодом.
4. Детская травма — редкая и обычно очевидная причина.
5. Постнатальные инфекции, ведущие к повреждению мозга — менингит, энцефалит.

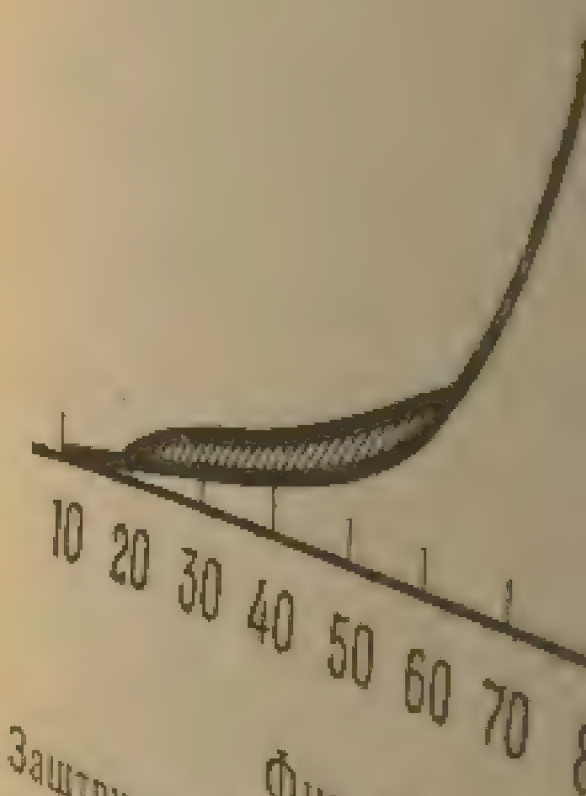
Б. Генетические

1. Случайная гетерозиготность или гомозиготность по гену, который оказывает отрицательное влияние на умственное развитие.
2. Случайное получение аномальной хромосомы или возникновение мозаицизма при дроблении.
3. Врожденное уродство центральной нервной системы, обусловленное полигенным предрасположением. Гены, вызывающие предрасположение к морфогенетическим аномалиям, насколько нам известно, не имеют отношения к генам, определяющим изменчивость интеллекта в пределах обычных физиологических норм.

Ясно, что некоторые из этих случайностей вызывают только слабое снижение уровня интеллекта и их эффект пока не распознан, однако многие, а быть может, и все влекут за собой тяжелые последствия; этим и объясняется описанный выше характер кривой распределения, которая в области низких значений IQ не совпадает с гауссовой кривой. Если можно было бы с достаточной достоверностью определять уровень интеллекта при рождении или в первый год жизни, то несомненно, что несовпадение это было бы выражено сильнее, так как многие дети с грубыми аномалиями развития или ранними дегенеративными заболеваниями не доживают до того возраста, в котором они могут быть включены в обследуемую популяцию.

Все сказанное схематически представлено на фиг. 20.

умственная
Реальную ситу
распределений, о
которых упомянуто
тех, у которых они
Исходя из полиг
95% индивидуумов

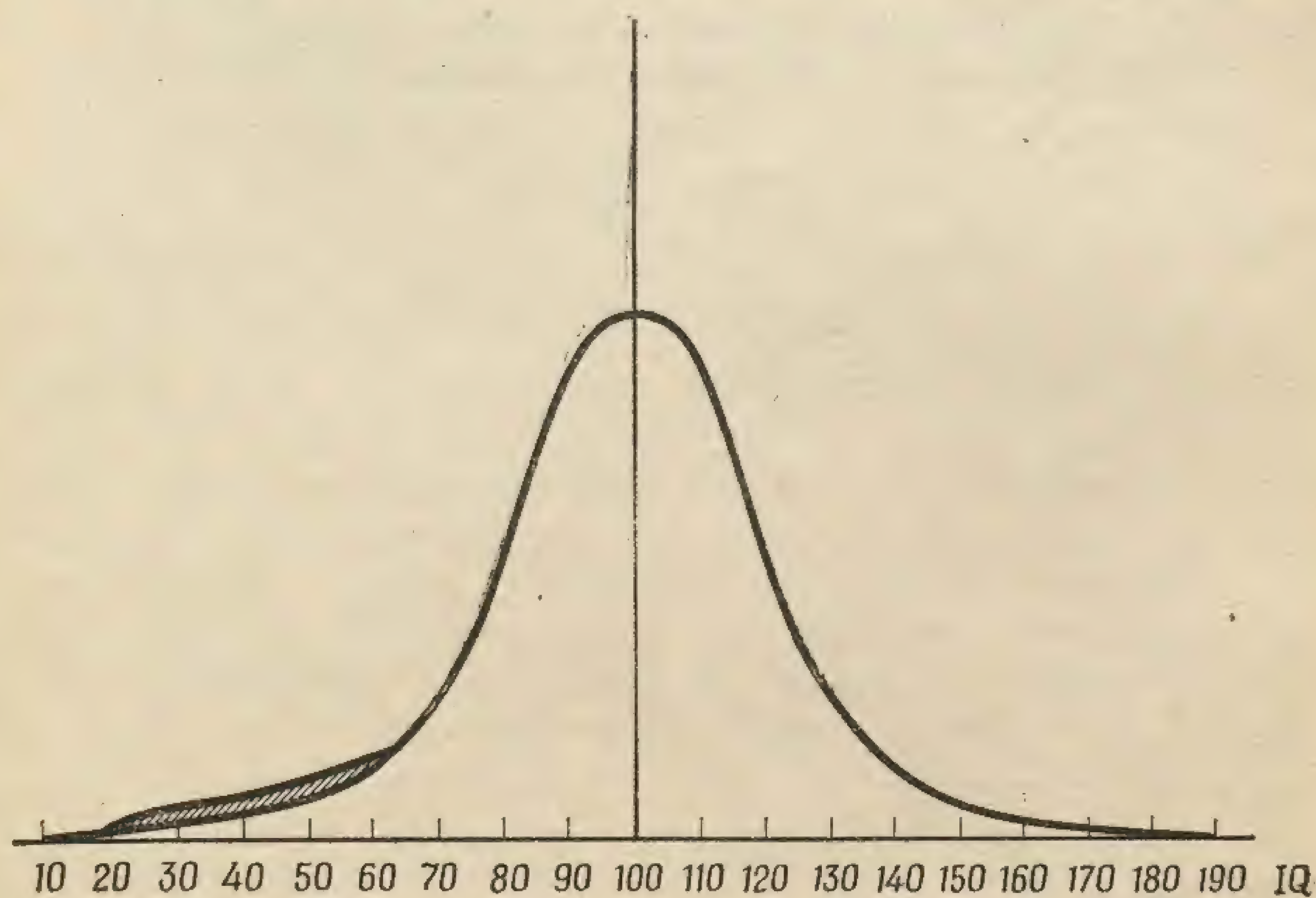


Фиг. 20. Расп
Заштрихованная область соот

5% — 45—75 и лишь
доля индивидуумов, у
20 раз больше, чем
по парам сибсов дост
имеют IQ > 70, но
имеют низкий IQ; это
дальнее распределение
Следует помнить, о
ных оценок IQ резко с
ления. По-видимому, ве
В области, соответ
полов такое же, как

Реальную ситуацию можно объяснить наложением распределений, описывающих группы индивидуумов, у которых упомянутых выше «случайностей» не было, и тех, у которых они имели место.

Исходя из полигенной модели, можно ожидать, что у 95% индивидуумов IQ будет выше 75, приблизительно у



Фиг. 20. Распределение по IQ в популяции.

Заштрихованная область соответствует случаям умственной отсталости тяжелой степени.

5% — 45—75 и лишь у 0,02% $IQ < 45$. На самом же деле доля индивидуумов, у которых $IQ < 45$, примерно в 20 раз больше, чем указанные 0,02%. Корреляция IQ по парам сиблингов достигает 0,5, если пробанды в парах имеют $IQ > 70$, но быстро падает, если пробанды имеют низкий IQ; это заставляет предполагать бимодальное распределение по IQ.

Следует помнить, однако, что достоверность полученных оценок IQ резко снижается на «хвостах» распределения. По-видимому, величины IQ ниже 30 весьма приблизительны.

В области, соответствующей $IQ > 55$, соотношение полов такое же, как в популяции в целом. Однако ниже

этого уровня доля мужчин неуклонно возрастает. Несомненно, что в какой-то мере это объясняется проявлением у них рецессивных генов, сцепленных с X-хромосомой (Дэвисон, 1969).

В консультацию редко обращаются по поводу риска для родственников детей с IQ около 70, т. е. детей, которых обычно называют неспособными, но которые все же могут учиться в обычных школах. Однако иногда с этим приходится сталкиваться, например при усыновлении ребенка, имеющего старшего умственно отсталого сибса, или когда родители с высоким интеллектом замечают, что их ребенок отстает в развитии. Хотя в большинстве таких случаев речь идет просто о полигенно обусловленных низких умственных способностях, тем не менее наличие пар сибсов с одинаково низким уровнем и случаев, в которых один из них более тяжело поражен, встречаются чаще, чем это можно было бы ожидать на основе гипотезы полигенного наследования. Существует несколько возможных объяснений. Средний IQ родителей может быть низким; и ничего удивительного нет в том, что у умственно отсталых родителей родятся двое или несколько умственно отсталых детей. Не надо забывать при этом, что возможности развития потенциальных способностей у детей таких родителей весьма неблагоприятны, а оценка с помощью тестов это отражает.

К такому консультированию целесообразно привлечь школьного психолога. Необходимо по возможности исключить психо-социальные причины задержки умственного развития ребенка. Тщательное медицинское обследование позволит выявить различные нарушения, лежащие в основе умственной отсталости, такие, например, как глухота и анеуплоидия по половым хромосомам. Надо иметь в виду, что при обследовании нормальных родителей умственно отсталого ребенка иногда обнаруживают фенилкетонурию.

Теоретически, если исходить только из модели полигенного наследования, можно считать, что рождение одного ребенка с низкими способностями (IQ 70—85) у родителей со средним IQ (около 100) никак не повлияет на прогноз относительно умственного развития для следующего ребенка. Однако, как уже упоминалось ранее,

умственная отсталость
рождение второго т
личия в одной семье
и ребенка с глубокой
наблюдаются чаще, чем
этой модели.

Величины риска
со слабой степенью

Если IQ родителей с
мы, то, пожалуй, самый
интеллекте следующего
оснований предполагать
дует при этом отметить,
ленные специфические п
к тому, что и следующ
пенью умственной отстал
Если один из родителей
(однако выше 70), то, н
можно предсказать, что
дет иметь промежуточные
родителей, причем в 98%
личаться от этого средне
цифры произведут впечат
родителей, даже если они
Дать точную оценку инт
вило, трудно. Возможно,
пользоваться такой, скаж
тей будут не ниже, чем у р

Величины риска для
с более тяжелой степенью

Чем глубже умственная
роятнее, что она определя
«случайностями», о которых
большинстве случаев природ
тается невыясненной, а кли
ветствует ни одному из извес
факты принято обозначать
Совершенно ясно, что
состоит в том, чтобы

рождение второго такого ребенка, а также случаи наличия в одной семье ребенка, отстающего в развитии, и ребенка с глубокой идиотией неизвестной этиологии наблюдаются чаще, чем можно ожидать на основании этой модели.

***Величины риска для родственников детей
со слабой степенью умственной отсталости***

Если IQ родителей соответствует норме или выше нормы, то, пожалуй, самый правильный ответ на вопрос об интеллекте следующего ребенка будет такой: нет никаких оснований предполагать, что он будет ниже нормы. Следует при этом отметить, что возможны какие-то невыявленные специфические причины, которые могут привести к тому, что и следующий ребенок будет со слабой степенью умственной отсталости.

Если один из родителей или оба имеют низкий IQ (однако выше 70), то, исключив медицинские причины, можно предсказать, что у детей от такого брака IQ будет иметь промежуточные значения между IQ обоих родителей, причем в 98% случаев величина IQ будет отличаться от этого среднего не более чем на ± 10 . Эти цифры произведут впечатление и на умственно отсталых родителей, даже если они и не поймут их полностью. Дать точную оценку интеллекта у взрослого, как правило, трудно. Возможно, в таких случаях удобно воспользоваться такой, скажем, фразой: «Способности детей будут не ниже, чем у родителей».

***Величины риска для родственников детей
с более тяжелой степенью умственной отсталости***

Чем глубже умственная отсталость ребенка, тем вероятнее, что она определяется не полигенно, а теми «случайностями», о которых говорилось выше. Однако в большинстве случаев природа таких «случайностей» остается невыясненной, а клиническая картина не соответствует ни одному из известных синдромов. Такие дефекты принято обозначать как «неохарактеризованные».

Совершенно ясно, что первый этап консультирования состоит в том, чтобы с помощью тщательного обследования

ния, используя имеющиеся в нашем распоряжении методы, исключить известные специфические причины умственной отсталости. Последствия менингита обычно легко диагностируются, чего нельзя сказать об остаточных явлениях энцефалита. Надо иметь в виду известные моногенные или вызванные хромосомными аномалиями синдромы, в состав которых входит умственная отсталость, а также такие нарушения, как аминоацидурия, мукополисахаридозы, биохимические и эндокринные нарушения (врожденный гипотиреоз и гипогликемия новорожденных). При глубокой умственной отсталости у детей младшего возраста всегда следует думать о липидозах, диагноз которых возможен лишь с помощью биопсии головного мозга. Следует помнить, что у детей более старшего возраста трудно бывает распознать сцепленную с полом гидроцефалию.

Сопутствующие физические аномалии могут навести на мысль о наличии какого-то нераспознанного моногенного синдрома или генерализованной аномалии развития, для которой характерно предрасположение с пороговым эффектом. Однако они могут также указывать на нарушения эмбриогенеза, вызванные, например, травмой. Необходимо тщательное обследование и анализ возможных причин. Следует напомнить, что аномалии конечностей и большинства крупных органов формируются уже к концу 8-й недели внутриутробного развития. Однако, хотя передний отдел нервной трубки замыкается на 7-й неделе, последующая дифференцировка мозга продолжается на макроуровне в течение всего внутриутробного периода, а на микроуровне и после рождения. Если удастся диагностировать моногенный синдром или хромосомную аномалию, то при оценке риска для последующих sibсов надо руководствоваться определенными положениями, приведенными в соответствующих главах.

Величины риска для sibсов детей с тяжелой степенью неохарактеризованной умственной отсталости

Если установлена определенная этиология заболевания, то оценка риска для будущих sibсов не представляет больших трудностей; этиология же неохарактеризо-

умственная отсталость
ванного дефекта весь
оценке риска приходи
ния. Если речь идет
дители пробанда состо
не возможным, что пер
ванная патология, конт
ным геном, поскольку
имеется существенный
риска и производят, и
гипотеза выдвигается
скольких) одинаковы
если родители не сост
женных sibсов — маль
цессивное наследовани
сомном рецессивном
последующих детей, п

Если на основан
Х-сцепленное наследо
раженный дядя со сто
но принять за основу
мере верхнего предела
сходства между забол
но без колебаний оце
Х-сцепленного рецесс
1969).

Остальную группу
составят спорадически
при которых распреде
сходным образом пора
ствует гипотезе моног
чаях речь идет о сме
должна быть эмпирич

Из литературных д
раженными заболеваниями
жит для sibсов где-то
нижняя граница более
чаев, а верхняя — для
имеются другие поража
энцефалография вы

ванного дефекта весьма гетерогенна. В этих случаях при оценке риска приходится действовать методом исключения. Если речь идет о спорадическом случае, причем родители пробанда состоят в родстве, представляется вполне возможным, что перед нами какая-то неидентифицированная патология, контролируемая аутосомным рецессивным геном, поскольку мы знаем, что в подобных случаях имеется существенный вклад рецессивных генов. Оценку риска и производят, исходя из этой гипотезы. Та же гипотеза выдвигается и в случае рождения двух (или нескольких) одинаковым образом пораженных сибсов, даже если родители не состоят в родстве. Если эти два пораженных сибса — мальчики, то можно предположить рецессивное наследование, сцепленное с полом. При аутосомном рецессивном наследовании величина риска для последующих детей, равная $\frac{1}{4}$, не зависит от пола.

Если на основании родословной предполагается Х-сцепленное наследование (когда у ребенка имеется пораженный дядя со стороны матери), то эту гипотезу можно принять за основу при оценке риска или по крайней мере верхнего предела риска. При наличии клинического сходства между заболеваниями дяди и племянника можно без колебаний оценивать риск, исходя из гипотезы Х-сцепленного рецессивного наследования (Дэвисон, 1969).

Остальную группу неохарактеризованных поражений составят спорадические случаи, а также такие случаи, при которых распределение по родословной нескольких сходным образом пораженных родственников не соответствует гипотезе моногенного наследования. В этих случаях речь идет о смешанной этиологии и оценка риска должна быть эмпирической.

Из литературных данных известно, что риск быть пораженными заболеванием с той же степенью тяжести лежит для сибсов где-то между $\frac{1}{20}$ и $\frac{1}{40}$. Возможно, что

нижняя граница более применима для спорадических случаев, а верхняя — для тех случаев, когда, кроме сибсов, имеются другие пораженные родственники. Если пневмоэнцефалография выявляет ту или иную аномалию разви-

тия ЦНС или если в анамнезе имеются данные, свидетельствующие о воздействии каких-либо факторов внешней среды, то величина риска будет ниже.

ПСИХИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Учитывая диагностические трудности, а также опасность усугубить и без того тяжелую ситуацию в семье, мы не считаем возможным давать в таких случаях генетические советы без предварительной консультации с врачом-психиатром. Таков наш личный опыт.

ШИЗОФРЕНИЯ

Авторы не берутся решать вопрос о том, относится ли термин *шизофрения* к одной четко очерченной болезни или охватывает целую группу нозологических единиц. В Англии люди, которые в тот или иной период своей жизни находились в клинике с таким диагнозом, составляют около 1% населения. Около 75% больных моложе 35 лет. Данные по другим странам аналогичны.

Результаты обследования близнецов и более высокая частота диагноза шизофрении у близких родственников пораженных (по сравнению с популяцией в целом) не оставляют никаких сомнений в том, что в этиологии этого заболевания важную роль играет генетический компонент; определенную роль играют также и психо-социальные факторы, значение которых трудно оценить. Время от времени выдвигались гипотезы моногенного наследования шизофрении. Однако гипотезы аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного наследования не выдерживают проверки, даже если постулировать резко пониженную пенетрантность. Поэтому были выдвинуты компромиссные гипотезы о том, что данный ген характеризуется промежуточным действием и проявляется у некоторых гетерозигот и у большей части гомозигот. Против такого предположения можно привести тот факт, что при некоторой комбинации величин пенетрантности с такой гипотезой удастся совместить практически любые данные. Подобно гипотезе полигенного предрасположения с пороговым эффектом, эта гипотеза по существу недоказуема, но и неопровержима.

УМСТВЕННА

Шизофрени
признаков, про
ствие отбора за
сти (поздний во
браки и т. п.).
возраст вступле
явление заболе
тоты заболеван
чин и женщин,
для заболевани
нетипично (гл. I

Наконец, м
ми, чтобы надеж
стоте шизофрен
мости от форм
или паранойи. Е
что частота пора
степень родства)
нии и кататонии
пробанд страдае
болезни. Имеютс
ции в смысле тя

Оценка риска
стью, мы распо
ленными данным
риях различны.
(при разной степ
ственно не различ
рии при отборе с
По-видимому,

Для потомств
хотя бы

Если поражен

Если поражен

Для потомств
Величина риска
ребенка или пора

Шизофрения относится к тому типу патологических признаков, против которых отмечено интенсивное действие отбора за счет снижения относительной плодовитости (поздний возраст вступления в брак, недолговечные браки и т. п.). Если внести поправку на более ранний возраст вступления в брак и немного более позднее проявление заболевания у женщин, то станет ясно, что частоты заболевания среди родственников пробандов, мужчин и женщин, не различаются по полу. Мы знаем, что для заболеваний с полигенным предрасположением это нетипично (гл. II и III).

Наконец, мы не располагаем необходимыми данными, чтобы надежно оценить, имеются ли различия в частоте шизофрении у родственников пробандов в зависимости от формы заболевания — кататонии, гебефрении или паранойи. Есть, однако, некоторые указания на то, что частота пораженных близких родственников (первая степень родства) значительно выше в случаях гебефрении и кататонии у пробанда, чем в тех случаях, когда пробанд страдает параноидной или «простой» формой болезни. Имеются сообщения об определенной корреляции в смысле тяжести заболевания у родственников.

Оценка риска должна быть эмпирической, и, к счастью, мы располагаем для этого достаточно многочисленными данными, хотя методы их подбора в разных сериях различны. Частота заболевания у родственников (при разной степени родства) по разным сводкам существенно не различается, особенно если учесть, что критерии при отборе случаев были неодинаковы.

По-видимому, применимы следующие величины риска.

Для потомства, при определении до рождения хотя бы одного пораженного ребенка

Если поражен один из родителей	$\frac{1}{8} \cdot \cdot \cdot \frac{1}{12}$
Если поражены оба родителя	$\frac{2}{5}$

Для потомства непораженных родителей

Величина риска для потомства до рождения любого ребенка или пораженного ребенка равна средней величине

не риска для популяции в целом, т. е. примерно $\frac{1}{100}$; есть, однако, указания, что для потомства родителей, состоящих в родстве, эта величина составляет около $\frac{1}{50}$.

Для сибсов в спорадических случаях

В спорадических случаях величины риска для сибсов колеблются, по-видимому, от $\frac{1}{8}$ до $\frac{1}{5}$, а для полусибсов составляют менее $\frac{1}{2}$ этой величины.

АФФЕКТИВНЫЕ ПСИХОЗЫ

Так же как и при шизофрении, из-за отсутствия единых диагностических критериев и из-за клинической гетерогенности патологии трудно оценить роль генетических факторов в этиологии аффективных психозов. Однако здесь едва ли применимы гипотезы моногенного наследования. Как и для шизофрении, число лиц, хоть однажды госпитализированных с таким диагнозом, составляет 1% населения. Нет сомнений в том, что встречаются случаи заболевания у родителей и детей и что два или несколько сибсов поражаются чаще, чем можно было бы ожидать, исходя из простой случайности; есть также данные о том, что в обширных группах родственников больных пробандов частота заболевания выше, чем в соответствующим образом подобранных контрольных группах.

Если объединить все формы заболевания вместе, то оказывается, что около двух третей монозиготных и одна четверть дизиготных близнецов конкордантны по аффективным психозам и что частота у сибсов пробандов из различных групп составляет в среднем $\frac{1}{10}$; правда, отмечались значительные отклонения от этого среднего значения. Если пробандов разделить на две группы, в одну из которых отнести тех, у кого маниакальное и депрессивное состояния чередуются, а в другую тех, у которых отмечаются только приступы депрессии, то оказы-

УМСТВЕНН

вается, что м
вольно хороше
ства и для си
около $\frac{1}{10}$ и да

чина не превы

деленная прич
то риск для бл
ства) становит

Корреляция
первой степени
но, между 0,3

идет о патолог
имеется генети

среды принадле
когда заболева

его клиническо
родственников
зависела от воз

Для психозо
к типичной ши

близких родств
тельно выше. Г

ся к частоте у
мысль о том, чт

сомно-рецессивн

Случай, когд
столько выраже

трудом поддают
общепризнано, ч

ских данных на
группы практиче
явления болезне

диагноз: аутизм;
дают, если не пр

диагностических

вается, что между имеющимися данными отмечается довольно хорошее соответствие; величина риска для потомства и для sibсов пробандов первой группы составляет около $\frac{1}{10}$ и даже больше; для второй группы эта величина не превышает $\frac{1}{20}$. Кроме того, если известна определенная причина, провоцирующая приступы депрессии, то риск для близких родственников (первая степень родства) становится еще меньше.

Корреляция в возрасте проявления заболевания при первой степени родства относительно невелика, возможно, между 0,3 и 0,4; этого и следует ожидать, когда речь идет о патологических состояниях, в этиологии которых имеется генетический компонент, но факторам внешней среды принадлежит также важная роль. Во всех случаях, когда заболевание начиналось до 50 лет независимо от его клинической формы, частота заболевания у близких родственников пробанда (первая степень родства) не зависела от возраста начала его у пробанда.

АТИПИЧНЫЕ ПСИХОЗЫ

Для психозов, не относящихся ни к аффективным, ни к типичной шизофрении, установлено, что частота их у близких родственников (первая степень родства) значительно выше. Пожалуй, это в большей степени относится к частоте у sibсов, а не у детей, что наводит на мысль о том, что некоторые из них наследуются по ауто-сомно-рецессивному типу.

ПСИХОЗЫ У ДЕТЕЙ

Случаи, когда психопатические симптомы у детей настолько выражены, что требуют клинического лечения, с трудом поддаются классификации, и в настоящее время общепризнано, что разделить их на основании клинических данных на четко очерченные неперекрывающиеся группы практически невозможно. В случаях раннего проявления болезни (до 5 лет) обычно ставится «удобный» диагноз: аутизм; другие же под этот диагноз не попадают, если не прибегнуть к произвольному расширению диагностических критериев. Иногда в анамнезе есть

указания на травму мозга. В очень редких случаях такого раннего проявления заболевания ставится диагноз шизофрении, и ни в одном из них не удалось установить моногенного наследования или хромосомных аномалий.

Нет никаких данных, которые свидетельствовали бы о более высокой частоте психозов у родителей таких детей. Однако частота аналогичного поражения у sibсов равна $\frac{1}{50}$; эту величину и можно принять за риск для sibсов в спорадических случаях.

Что же касается тяжелых психических расстройств, впервые обнаруживаемых у детей в более старшем возрасте, то здесь подмечена следующая закономерность; чем старше возраст проявления болезни, тем в большей доле случаев ставится диагноз шизофрении и тем больше величина риска для sibсов приближается к риску для взрослых больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

Умственная отсталость

- Crome L., Stern J. (1967). The Pathology of Mental Retardation, J. and A. Churchill Ltd., London.
 Davison B. C. C. (1969). Severe Mental Defect. The contribution by X-linked or sex-limited gene mutation, M. D. Thesis. The Queen's University of Belfast.
 Hilliard L. T., Kirman B. H. (1965). Mental Deficiency. 2nd edition, J. and A., Churchill Ltd., London.
 Penrose L. S. (1963). The Biology of Mental Defect. 3rd edition, Sidgwick and Jackson Ltd., London.

Психические болезни

- Price J. (1968). The Genetics of Depressive Behaviour, Chap. IV. In Recent Developments in Affective Disorders. (Ed.) Coppen A. and Walk A., Brit. J. Psychiat. Spec. Publ. No. 2.
 Rosenthal R., Kety S. S. (Ed.) (1968). The Transmission of Schizophrenia. Proceedings of the Second Research Conference of the Foundation's Fund for Research in Psychiatry. Dorado, Puerto Rico, 26 June to 1 July, 1967. Pergamon Press, Oxford.
 Rutter M. (1967). Psychotic Disorders in Early Childhood. In Recent Developments in Schizophrenia. A Symposium. (Ed.) Coppen A. and Walk A., Brit. J. Psychiat. Spec. Publ. No. 1.

Глухота является
 ляться многими нас
 кать как во время
 различные периоды
 вает звукопроводящ
 степень потери слуха
 случаях глухота явл
 если не учитывать э
 правило, страдает. С
 хоты, обнаруживаем
 раннем возрасте, ког
 до сих пор не охарак
 или симптомов при
 глухоты в этих случа
 Следует подчеркни
 нии риска можно дат
 анализированы все в
 глухоты и все имеющ
 жет быть частью как
 необходимо тщатель
 анамнез и все данны
 вести подробное физи
 логическое обследо
 его от ретинитов, вы
 также провести ауро
 метрию с определени
 мости. При работе с м
 дима систематическая
 лога. Если удается
 этиологии или по

ГЛАВА XII

ГЛУХОТА

Глухота является симптомом, который может определяться многими наследственными механизмами и возникать как во время внутриутробного развития, так и в различные периоды постнатальной жизни. Глухота бывает звукопроводящего и звуковоспринимающего типа; степень потери слуха может быть различной. Во многих случаях глухота является частью какого-то синдрома; и если не учитывать этого, то точность оценки риска, как правило, страдает. Однако многие тяжелые формы глухоты, обнаруживаемые при рождении или же в таком раннем возрасте, когда глухота влияет на развитие речи, до сих пор не охарактеризованы. Хотя других признаков или симптомов при этом нет, тем не менее этиология глухоты в этих случаях весьма гетерогенна.

Следует подчеркнуть, что разумный совет в отношении риска можно дать лишь после того, как будут проанализированы все возможные причины приобретенной глухоты и все имеющиеся данные о том, что глухота может быть частью какого-то общего синдрома. Поэтому необходимо тщательно собрать семейный и личный анамнез и все данные о течении беременности и провести подробное физикальное обследование. Офтальмологическое обследование необходимо для того, чтобы исключить пигментный ретинит или отдифференцировать его от ретинита, вызванного краснухой. Желательно также провести ауроскопическое обследование и аудиометрию с определением костной и воздушной проводимости. При работе с маленькими детьми всегда необходима систематическая консультация врача-отоларинголога.

Если удастся диагностировать синдром известной этиологии или по данным родословной установить тип

наследования неохарактеризованной глухоты, то оценка риска не представит трудностей. Если же случай неохарактеризованной глухоты является спорадическим или же дело касается брака между глухими партнерами, то решение далеко не всегда очевидно.

Благодаря совместному обучению и некоторой степени социальной изоляции глухонемых браки между двумя индивидуумами с врожденной или рано возникшей глухотой встречаются довольно часто. Нередки, кроме того, браки между глухими и слышащими родственниками их глухих друзей. Это приводит к ситуациям, совершенно уникальным для генетики человека. Так как глухота не относится к тем признакам, которые отбрасываются отбором, встречаются самые разнообразные типы браков между партнерами с различными формами глухоты.

ГЛУХОТА КАК ЧАСТЬ ТОГО ИЛИ ИНОГО СИНДРОМА

Здесь уместно кратко рассмотреть ряд наиболее распространенных синдромов, частью которых является глухота.

ГЛУХОТА С ПИГМЕНТНЫМ РЕТИНИТОМ (СИНДРОМ УШЕРА)

Имеется целый спектр случаев глубокой глухоты воспринимающего типа, врожденной или проявляющейся в раннем детстве, которая сопровождается пигментным ретинитом. У таких больных, как правило, наблюдаются те или иные вестибулярные расстройства. Во всех этих случаях отмечается аутосомно-рецессивный тип наследования. Кроме того, описан синдром с поздним проявлением, характеризующийся быстро прогрессирующей глухотой воспринимающего типа с пигментным ретинитом и заметной атаксией; наследование и в этом случае — аутосомно-рецессивное.

ГЛУХОТА И ЗОБ (СИНДРОМ ПЕНДРЕДА)

Этот аутосомно-рецессивный синдром характеризуется наличием зоба и глухотой. Глухота, по-видимому, неврожденная, и степень ее варьирует от резко выра-

женной до по-
форма глухоты
случаев). Зоб,
дам; при рожде-
нарушение м
(даже у некото
хлоратом, бл
нода тканью ш

Совершенно
поставить точн
рот, исключит
рощается. При
партнером с д
риск для потом

ГЛУХОТА И Д
(СИНДРОМ)

Это довольно
проявляется у
со смертельным
чается весьма

ДРУГИЕ АУ

Описан ряд
обладают глух
обладают други
легко выявить
мией обычно гл
лией, анофтальм
численные тяж
системы, котор
хота с катарак
отсталостью.

Наиболее ра
ным аутосомно-д
глухотой воспри
арденбурга (схем
(в его наиболее

женной до почти полного сохранения слуха (тяжелая форма глухоты отмечается лишь в небольшом проценте случаев). Зоб, как правило, появляется примерно к 6 годам; при рождении он обычно отсутствует. Характерное нарушение метаболизма тироксина можно выявить (даже у некоторых гетерозигот), применив пробу с перхлоратом, блокирующим включение радиоактивного иода тканью щитовидной железы.

Совершенно ясно, что в тех случаях, когда удастся поставить точный диагноз этого нарушения или, наоборот, исключить его, консультирование значительно упрощается. При браке между таким индивидуумом и партнером с другим типом глухоты или непораженным риск для потомства минимален.

ГЛУХОТА И ДЕФЕКТ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА (СИНДРОМ ДЖЕРВЕЛА И ЛАНГЕ — НИЛЬСЕНА)

Это довольно редкое рецессивное заболевание. Оно проявляется у детей обморочными состояниями иногда со смертельным исходом. На электрокардиограмме отмечается весьма характерное удлинение интервала QRST.

ДРУГИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЕ СИНДРОМЫ

Описан ряд рецессивных синдромов, которые сопровождаются глухотой, однако в клинической картине преобладают другие характерные симптомы, по которым легко выявить природу синдрома. Так, дети с галактоземией обычно глухие. Известны синдромы с микроцефалией, анофтальмом или микрофтальмом, а также многочисленные тяжелые поражения центральной нервной системы, которые связаны с глухотой. Рecessивная глухота с катарактой всегда сопровождается умственной отсталостью.

СИНДРОМ ВААРДЕНБУРГА

Наиболее распространенным и наиболее характерным аутосомно-доминантным синдромом, связанным с глухотой воспринимающего типа, является синдром Ваарденбурга (схема 33). Для ребенка с таким синдромом (в его наиболее полной форме) характерны необычное

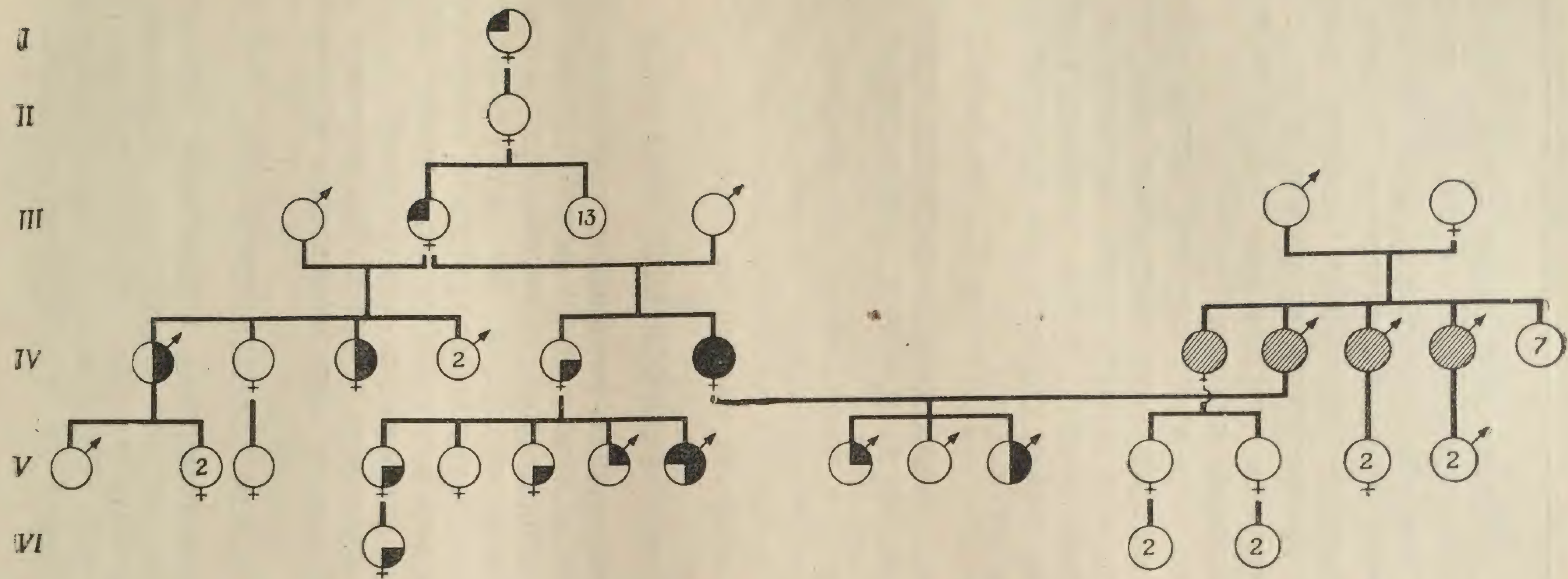
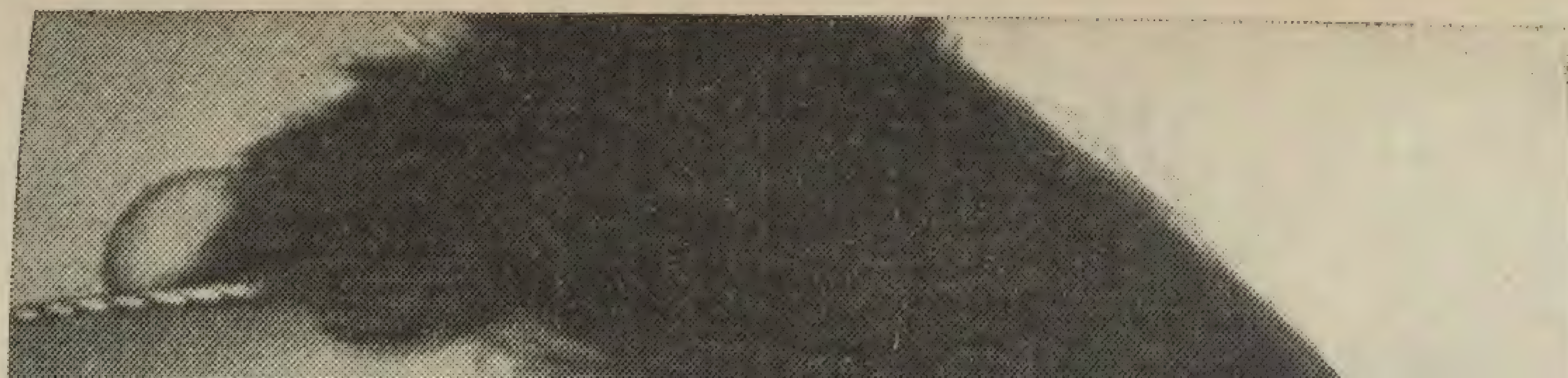


Схема 33.

Выражение
расстоянием
лей), гетер
пигментации
слуха воспр



Фиг.
Депигментированные
оболочки. Обратит

Гетерохром
в виде крупн
один глаз у р
рим. Иногда
участки на вс
на бровях и р

выражение лица (которое обусловлено очень широким расстоянием между внутренними углами глазных щелей), гетерохромия радужной оболочки, нарушение пигментации волос и различная степень нарушения слуха воспринимающего типа.



Фиг. 21. Проявления синдрома Ваарденбурга.

Депигментированные ресницы, брови и прядь волос; гетерохромия радужной оболочки. Обратите внимание, что ребенок пользуется слуховым аппаратом.

Гетерохромия радужной оболочки бывает выражена в виде крупных голубых или коричневых пятен или же один глаз у ребенка может быть голубым, а другой карим. Иногда бывают депигментированы пряди волос или участки на волосах; нередко депигментированы волосы на бровях и ресницах (фиг. 21). Однако ни один из этих

признаков, включая и глухоту, не является постоянным признаком синдрома, и иногда даже у несомненных гетерозигот не обнаруживается ни одного признака.

Описан ряд других аутосомно-доминантных заболеваний с частичным альбинизмом в форме депигментированных участков и с различной степенью нарушения слуха, однако они встречаются очень редко. Любые нарушения пигментации у глухих свидетельствуют в пользу аутосомно-доминантного или X-сцепленного рецессивного наследования, а не аутосомно-рецессивного.

ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ДИЗОСТОЗ ТИПА ТРИЧЕРА — КОЛЛИНЗА — ФРАНЧЕСЕТТИ — КЛЕЙНА

Эти синдромы в сочетании с аномалиями рук и ног (или без них) часто связаны с глухотой. Глухота обусловлена аномалией развития наружного слухового прохода, среднего уха, внутреннего уха или комбинацией всех дефектов, так что она может быть как проводящего, так и воспринимающего типа. Синдромы эти определяются аутосомными доминантными генами с выраженными колебаниями в проявлении, иногда с неполной пенетрантностью (см. гл. XIV).

ДРУГИЕ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ СИНДРОМЫ

Описаны случаи аутосомной доминантной глухоты проводящего и воспринимающего типа без дефектов черепа, но с аномалиями конечностей. Однако такая глухота встречается очень редко. Доминантная глухота проводящего типа описана в нескольких семьях. При обследовании необходимо обязательно выяснить, нет ли гематурии, так как синдром Альпорта (гл. XVI), сопровождающийся той или иной степенью нарушения слуха, нередко выявляется по гематурии. Описаны также доминантные синдромы с частичным альбинизмом.

В двух семьях авторами описаны прогрессирующая глухота, проявившаяся в детстве, и катаракта, присоединившаяся в более позднем возрасте.

Х-СЦЕПЛЕННЫЕ СИНДРОМЫ
Х-сцепленные синдромы
но легко выявляются. С
тичным альбинизмом (в
ный гаргоилизм (синдр
проводяется глухотой.

СВЯЗАННЫЕ С ВРОЖДЕННЫМ
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ

Описаны дефекты строения
вой жаберной дуги (исключи
выше), которые сопровож
дящего типа. Это в основн
но описаны случаи пора
случай, когда у одного из
ка была обнаружена абор
Синдром Клиппеля—Фел
череп и шейных позвон
короткая шея, обычно связ
нимающего типа.

СВЯЗАННЫЕ С ГЛУХОТОЙ
В РЕЗУЛЬТАТЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ

Точно установлено, что
ведет к полной глухоте. В п
мание уделяют такой инф
поражая беременные, вызы
да. Для этого поражения
ния сетчатки — перимакуля
(зрение обычно нарушено
других последствий красну
врожденный порок сердца, о
ки позволяют установить
незе нет указаний на красну
которые сомнений по поводу
патии обусловлен красну
данных о том, что заболе
Причиной глухоты
in utero, однако

Х-СЦЕПЛЕННЫЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ГЛУХОТОЙ

Х-сцепленные синдромы, связанные с глухотой, обычно легко выявляются. Описаны отдельные семьи с частичным альбинизмом (витилиго) и глухотой. Х-сцепленный гаргоилизм (синдром Хэнтера), как правило, сопровождается глухотой.

СВЯЗАННЫЕ С ВРОЖДЕННОЙ ГЛУХОТОЙ СИНДРОМЫ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ КОТОРЫХ НЕ ИЗВЕСТЕН

Описаны дефекты структур, развивающихся из первой жаберной дуги (исключая заболевания, упомянутые выше), которые сопровождаются глухотой звукопроводящего типа. Это в основном спорадические заболевания, но описаны случаи поражения у двух sibсов, а также случай, когда у одного из родителей пораженного ребенка была обнаружена abortивная форма синдрома.

Синдром Клиппеля—Фейля с аномалией основания черепа и шейных позвонков, для которого характерна короткая шея, обычно связан с тяжелой глухотой воспринимающего типа.

СВЯЗАННЫЕ С ГЛУХОТОЙ СИНДРОМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЛОДА

Точно установлено, что врожденный сифилис иногда ведет к полной глухоте. В последние 20 лет большое внимание уделяют такой инфекции, как краснуха, которая поражая беременных, вызывает серьезные аномалии плода. Для этого поражения характерны типичные изменения сетчатки — перимакулярная пигментная дегенерация (зрение обычно нарушено незначительно). При наличии других последствий краснухи, таких, например, как врожденный порок сердца, описанные изменения сетчатки позволяют установить их природу, даже если в анамнезе нет указаний на краснуху у матери. Остаются некоторые сомнения по поводу того, всегда ли этот тип ретинопатии обусловлен краснухой, но по крайней мере нет данных о том, что заболевание является наследственным.

Причиной глухоты может быть также токсоплазмоз in utero, однако положительная реакция на токсоплазмоз

моз у матери и (или) у ребенка не является достаточным основанием, чтобы считать это заболевание причиной глухоты. Как и в случае с краснухой, характерные изменения глазного дна в спорадических случаях глухоты свидетельствуют в пользу токсоплазмоза.

Лечение стрептомицином на ранних стадиях беременности нередко влечет за собой глухоту у ребенка. Дети с многочисленными аномалиями, родившиеся после приема талидамида были, кроме того, глухими. Возможно, что прием хинина во время беременности также может привести к глухоте у ребенка.

ПОСТНАТАЛЬНАЯ ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЛУХОТА С РАННИМ ПРОЯВЛЕНИЕМ

Многие дети с церебральными параличами, а также дети с «ядерной» желтухой, обусловленной Rh-несовместимостью или другими причинами, нередко бывают глухими. Подобные случаи не представляют трудностей при консультировании.

Все формы менингита могут вызывать глухоту — обычно почти полную глухоту, связанную с поражением слухового нерва. Если заболевание перенесено в раннем детстве, трудно бывает точно установить причину глухоты, даже при наличии указаний на менингит в анамнезе. Не следует забывать, что многие дети выписываются из больницы после менингита с нормальным слухом, а через год могут оказаться абсолютно глухими.

Известно, что глухотой могут осложняться самые разнообразные острые инфекционные заболевания, протекающие с раздражением мозга и его оболочек. Иногда глухота развивается как осложнение поствакцинального энцефалита.

При наличии в анамнезе любой из таких острых инфекций никогда нет, однако, уверенности в том, что именно в них причина глухоты, и если взрослый человек связывает свою глухоту с перенесенным в детстве инфекционным заболеванием, то в отсутствие более надежных дополнительных данных к этому следует отнестись с некоторым скептицизмом.

Распознавание глухоты, вызванной длительной инфекцией среднего уха, не представляет труда.

ГЛУБОКАЯ
ВОСПРИНИМАЕМОСТЬ

Довольно большое количество рождающихся детей страдает врожденными аномалиями. Классификация врожденных нарушений слуха будет исходить из группы больных, воспринимающих звуки. В основе такой классификации (расположения) лежат различные рецессивные генетические внутриутробные повреждения генов и X-сцепленные.

Мнения разных авторов различаются по частоте этих причин глухоты, что различие объясняется неодинаковой степенью исследования. Из-за недостаточности данных исключали все перечисленные, но теперь уже эти расхождения исключаются. Если рассматривать различные случаи детского глухоты, связанные с другими заболеваниями, как пигментный ретинит, синдром Арденбурга, то соотношения следующие.

Действие аутосомно-доминантного. Точно не установленное действие (фенотипическое). Действие аутосомно-рецессивного. Действие X-сцепленного.

Дифференцировать врожденную глухоту. Два метода, при которых вестибулярных расстройств нет, но мало помогают в установлении диагноза. Аудиометрические исследования.

ГЛУБОКАЯ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ГЛУХОТА ВОСПРИНИМАЮЩЕГО ТИПА («ГЛУХОНЕМОТА»)

Довольно большой процент людей самого разного возраста страдает различной степенью нарушений слуха воспринимающего типа без каких бы то ни было других аномалий. Классификация этих случаев по степени нарушения будет искусственной, однако существует большая группа больных с неохарактеризованной глухотой воспринимающего типа, выраженной в значительной степени. В основе такой глухоты могут быть следующие причины (расположены в порядке значимости): аутосомные рецессивные гены, различные точно не установленные внутриутробные воздействия, аутосомные доминантные гены и X-сцепленные рецессивные гены.

Мнения разных авторов по вопросу об относительной частоте этих причин различны. Отчасти это обусловлено тем, что различные исследователи, рассматривая случаи неодинаковой степени тяжести, неумышленно, иногда из-за недостаточно полного клинического обследования исключали все перечисленные выше синдромы. Отчасти же эти расхождения объясняются тем, что либо для анализа использовали непредставительные выборки, либо исходили из разных допущений.

Если рассматривать только неохарактеризованные тяжелые случаи детской глухоты, исключив случаи, которые связаны с другими поражениями, такими, например, как пигментный ретинит, синдромы Пендреда или Варденбурга, то соотношение причин глухоты будет следующим.

Действие аутосомных рецессивных генов . . .	75%
Точно не установленные внутриутробные воздействия (фенокопии)	20%
Действие аутосомных доминантных генов . . .	3%
Действие X-сцепленных рецессивных генов . .	2%

Дифференцировать эти случаи клинически невозможно. Два метода, применяемых в клинике, — выявление вестибулярных расстройств и аудиометрия — удивительно мало помогают в этом, так как результаты таких исследований почти не зависят от этиологии глухоты. Аудиометрические показатели у пораженных родствен-

ников обычно коррелируют, однако при заболеваниях различного происхождения отмечается перекрывание показателей аудиограмм. При неполной глухоте сохраняется обычно восприятие низких тонов.

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ГЛУХОТА

У индивидуумов, гетерозиготных по тем генам, которые, будучи в гомозиготном состоянии, вызывают глубокую глухоту, не отмечается каких бы то ни было нарушений слуха, т. е. речь идет о полностью рецессивном признаке. Существует целый ряд неаллельных рецессивных генов, определяющих такой тип глухоты. Это имеет огромное значение при оценке риска для потомства в браке двух глухонемых. Из сказанного в гл. II и III ясно, что если в брак вступают два индивидуума, гомозиготные по одному гену, то все потомство должно быть пораженным. Если же они гомозиготны по разным генам, то среди их потомков не будет пораженных (хотя все потомство будет гетерозиготным по каждому из генов глухоты).

Труднее объяснить тот факт, что в некоторых браках между двумя глухонемыми (у которых глухота вызвана рецессивными генами) могут родиться как непораженные, так и глухие дети. Есть два возможных объяснения этому факту. Первое объяснение заключается в том, что в таком браке один партнер гомозиготен по одному гену, а другой, будучи гомозиготным по другому гену, одновременно гетерозиготен по тому гену, по которому гомозиготен первый. Отсюда следует, что в данном случае в браке состоят индивидуумы, из которых один гомозиготен, а другой гетерозиготен по одному и тому же гену. Подсчитано, что около одной шестой населения (а может быть и больше) составляют индивидуумы, гетерозиготные по одному гену глухоты. Эта частота будет поддерживаться как у глухих, так и слышащих, и продолжаящиеся браки между лицами, принадлежащими к семьям с глухотой в ряде поколений, приведут к тому, что более одной шестой глухонемых будут иметь второй рецессивный ген глухоты. Второе объяснение заключается в том, что у одного из партнеров в такой семье глу-

хота носит
ленной реце
лом) бывает
сти заставля
поколении.
мутантом, ч
явления, наб
согласуются
несколькими.

АУТ

Процент о
нантных гено
жести заболе
вие пенетран
но-доминантно
рует.

Х-СЦЕ

Этот тип г
при рождении,
прогрессирует
случаи частичн
глухоты возмож
ных женщин ос

ГЛУБО

В простых си
на при анализе
та представляет
признак, особых
возникает; во мно
вается. При эмпиричес
Приводимые
ваний обширных
ных Стивенс

хота носит характер аутосомно-доминантной или Х-сцепленной рецессивной. Последний случай (сцепление с полом) бывает довольно редко. Допущение о доминантности заставляет постулировать в таких случаях пропуск в поколении. Кроме того, один из партнеров может быть мутантом, что бывает очень редко. В действительности явления, наблюдаемые во многих таких случаях, либо не согласуются ни с одной из гипотез, либо объясняются несколькими.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ГЛУХОТА

Процент случаев глухоты, относимых за счет доминантных генов, зависит в основном от степени тяжести заболевания. Приходится постулировать отсутствие пенетрантности. Степень глухоты в случаях аутосомно-доминантного наследования довольно широко варьирует.

Х-СЦЕПЛЕННАЯ РЕЦЕССИВНАЯ ГЛУХОТА

Этот тип глухоты, по-видимому, не обнаруживается при рождении, он развивается в раннем детстве и затем прогрессирует с различной скоростью. Если учитывать случаи частичной глухоты, то более 2% случаев детской глухоты можно отнести к данному типу. У гетерозиготных женщин ослабления слуха не наблюдается.

ОСНОВЫ ОЦЕНКИ РИСКА

ГЛУБОКАЯ НЕОХАРАКТЕРИЗОВАННАЯ ДЕТСКАЯ ГЛУХОТА

В простых ситуациях, когда причина глухоты очевидна при анализе родословной, т. е. когда ясно, что глухота представляет собой аутосомный или Х-сцепленный признак, особых трудностей при консультировании не возникает; во многих других ситуациях риск устанавливается эмпирически.

Приводимые ниже величины определялись на основании обширных данных по Северной Ирландии, собранных Стивенсоном и Чизманом (1956). Это исследование

включает все формы глубокой глухоты, возникающей в детстве, исключая синдромы или легко идентифицируемые фенкопии; есть основание полагать, что данные эти наиболее объективны. Данные из других источников, касающиеся крупных европейских популяций, в общем существенно от них не отличаются. Результаты этого исследования интерпретировались многими авторами, однако построить какую-либо конкретную гипотезу для их объяснения так и не удалось.

Величина риска в случаях рождения у непораженных родителей глухого ребенка

Если глухой ребенок появился у родителей, состоящих в родстве, то вероятность того, что речь идет об аутосомно-рецессивном поражении, становится очень высокой, и нет смысла искать другое объяснение; риск для следующего ребенка будет равен $\frac{1}{4}$. Гипотеза рецессивного наследования столь же высоко вероятна в случае рождения в неродственном браке двух или нескольких глухих детей (в том числе девочек).

Если поражены два мальчика, заболевание может быть X-сцепленным, и риск для следующего ребенка любого пола будет равен $\frac{1}{4}$. В случае X-сцепленного наследования имеется вероятность того, что сестра матери является носителем аномального гена. В конкретной семье эту вероятность можно оценить, правда, приблизительно, учитывая относительные вероятности гипотез X-сцепленного и аутосомного наследования, но это довольно сложный путь, который требует весьма сомнительных допущений.

В спорадическом случае рождения глухого ребенка любого пола заболевание может быть: аутосомно-доминантным или рецессивным, X-сцепленным рецессивным или вообще не наследственным, т. е. фенкопией. В этом случае величины риска для следующих sibсов должны быть эмпирическими. На основании упоминавшихся выше данных можно показать, что вероятность заболевания у sibсов после спорадического случая равна при-

мерно $\frac{1}{6}$; эту величину
тельно к полу ребенка

Величины

а) Когда од

Если речь идет о
других случаях глухоты

ства должен быть око

партнера есть глухие р

о рецессивном типе нас

Однако если в бра

глухой, родился глухой

сисбсов надо принять ра

ответствует наблюдаем

тезе доминантного нас

непораженный, гетероз

индивидуум состоит в

гену глухим партнером

Величины $\frac{1}{30}$ и $\frac{1}{10}$

кими, но тщательный а

ландии, а также некото

1949) свидетельствует о

Самое собой понятно,

с родственниками нежел

дословной можно пред

дивидуум гомозиготен по

ну, то риск следует расс

Особые трудности воз

браков между родствен

Пожалуй, самое прави

вероятность того, что

глухонемой гомозиг

мерно $\frac{1}{6}$; эту величину и следует принять безотносительно к полу ребенка и к тому, какой он по счету.

Величины риска для потомства

а) Когда один из родителей глухой

Если речь идет о спорадическом случае, т. е. если других случаев глухоты в семье нет, то риск для потомства должен быть около $\frac{1}{30}$; если же у пораженного партнера есть глухие родственники, то даже при данных о рецессивном типе наследования риск составляет около $\frac{1}{10}$.

Однако если в браке, в котором один из партнеров глухой, родился глухой ребенок, то риск для следующих sibсов надо принять равным $\frac{1}{2}$. Это приблизительно соответствует наблюдаемым данным и удовлетворяет гипотезе доминантного наследования или ситуации, когда непораженный, гетерозиготный по рецессивному гену индивидум состоит в браке с гомозиготным по этому гену глухим партнером.

Величины $\frac{1}{30}$ и $\frac{1}{10}$ могут показаться очень высокими, но тщательный анализ данных по Северной Ирландии, а также некоторых других (Гопкинс и Гуилдер, 1949) свидетельствует о том, что эти величины соответствуют действительности.

Само собой понятно, что браки глухих индивидумов с родственниками нежелательны. Если на основании родословной можно предположить, что пораженный индивидум гомозиготен по аутосомному рецессивному гену, то риск следует рассчитывать, как указано в гл. VI.

Особые трудности возникают при консультировании браков между родственниками в спорадических случаях. Пожалуй, самое правильное — это принять априорную вероятность того, что в данном спорадическом случае глухонемой гомозиготен по рецессивному гену, равной $\frac{1}{2}$.

При браке с двоюродным сибсом вероятность гетерозиготности последнего будет $\frac{1}{4} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$. Риск для ребенка поэтому будет равен $\frac{1}{8} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{16}$.

б) Когда оба родителя глухие

Примерно одна треть всех браков между глухими людьми бесплодна. Из остальных примерно $\frac{2}{3}$ составляют браки, в которых все дети слышат, $\frac{1}{6}$ — браки, в которых все дети глухие, и в $\frac{1}{6}$ браков есть и глухие и слышащие дети (в среднем половина детей глухие).

Пока накоплено недостаточно данных, чтобы можно было надежно оценить, будет ли величина риска иной, если у одного из глухих родителей поражение носит характер спорадического случая, хотя из анализа потомства следует, что около половины всех спорадических случаев в потомстве непораженных супругов при неродственных браках представляют собой фенокопии. Реальный риск для потомства равен $\frac{1}{10}$.

Эмпирический риск для первого ребенка в браке двух индивидуумов с глубокой глухотой, подсчитанный на основании наших данных, равен примерно $\frac{2}{7}$. Учитывая, что $\frac{1}{2}$ всех спорадических случаев представляют собой фенокопии, риск для потомства глухих родителей при том, что у одного из них глухота носит характер спорадического случая, будет, по-видимому, равен $\frac{1}{7}$. Если у обоих супругов есть пораженные родственники, риск следует увеличить до $\frac{1}{3}$.

Однако, как и всегда, в случае рождения пораженного ребенка величину риска следует пересмотреть. После рождения первого пораженного ребенка риск для следующего надо принять равным $\frac{2}{3}$, после рождения вто-

рого пораженного
лезное изучение
менить эти велич
ров. В осложнен
продумать.

для потомства

При браке ме
семье с рецесси
на риска для пото
ность того, что не
гетерозиготен, рав
пает в брак с двою
оба они гетерозигот

вого ребенка буде
гл. VI). Априорная
в спорадическом с

Для неродствен
ума с непораженн
томства невелик. П
ных, но из тех, кот
частота пораженны
 $\frac{1}{200}$ и примерно п
родословные, соотв
рецессивного насле
редается непораже
очень невелик, так
между родственника
чаях.

АУТОСОМНОЕ ВОСП
Глухота этого ти
нарушения слуха в т
часто начинается

рого пораженного — $\frac{3}{4}$, а после третьего — 1. Скрупулезное изучение родословной позволит существенно изменить эти величины риска для браков глухих партнеров. В осложненных случаях совет следует тщательно продумать.

**Величины риска
для потомства непораженных родственников глухого**

При браке между родственниками глухонемого в семье с рецессивным типом наследования величина риска для потомства будет выше. Например, вероятность того, что непораженный сибс такого глухонемого гетерозиготен, равна $\frac{2}{3}$. Если такой индивидуум вступает в брак с двоюродным сибсом (вероятность того, что оба они гетерозиготы, равна $\frac{2}{3} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{6}$), риск для первого ребенка будет равен $\frac{1}{24}$ (другие примеры см. в гл. VI). Априорная вероятность гетерозиготности сибса в спорадическом случае составит $\frac{1}{2} \times \frac{2}{3} = \frac{1}{3}$.

Для неродственных браков сибсов глухого индивидуума с непораженным партнером риск пораженного потомства невелик. Пока нет достаточного количества данных, но из тех, которыми мы располагаем, следует, что частота пораженных в потомстве таких браков менее $\frac{1}{200}$ и примерно половина всех случаев приходится на родословные, соответствующие гипотезе X-сцепленного рецессивного наследования, в которых заболевание передается непораженными женщинами. Риск, вероятно, очень невелик, так что нет смысла проводить различия между родственниками в спорадических и семейных случаях.

**АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ГЛУХОТА
ВОСПРИНИМАЮЩЕГО ТИПА**

Глухота этого типа редко бывает полной, и степень нарушения слуха в таких случаях сильно варьирует. Она часто начинается с понижения слуха на высокие тона.

Степень variability нелегко определить, так как заболевание имеет тенденцию прогрессировать с возрастом, а возможность обследовать достаточное число пораженных определенного возраста представляется редко.

В некоторых семьях болезнь проявляется в детстве и прогрессирует настолько быстро, что ребенок, который в возрасте 5—6 лет хорошо говорил, может разучиться говорить, если глухота вовремя не диагностируется. У некоторых гетерозигот потеря слуха бывает очень слабо выражена, и лишь при аудиометрии случайно обнаруживается потеря восприятия высоких тонов.

Медленно прогрессирующая глухота воспринимающего типа, проявляющаяся в среднем возрасте, не так широко распространена, как отосклероз, но все же встречается. Не всегда можно точно установить, относится ли данное семейное нарушение слуха к полигенным признакам или представляет собой случай непостоянного проявления аутосомного доминантного гена. Однако такого рода случаи в медико-генетической консультации редки. Вероятность развития глухоты, по-видимому, с возрастом увеличивается, однако никаких данных для оценки риска у нас пока нет.

ОТОСКЛЕРОЗ

Отосклероз — одна из самых распространенных причин глухоты у взрослых. Эту глухоту проводящего типа следует отличать от хронического адгезивного отита и от *osteogenesis imperfecta*. В последних случаях следует учитывать другие признаки, кроме глухоты, так как глухота клинически и морфологически идентична отосклерозу.

Наиболее полный обзор, касающийся наследования этого заболевания, приведен у Моррисона (1967). Он рассматривает отосклероз как аутосомный доминантный признак с пенетрантностью ниже 50%. Вероятность того, что у ребенка пораженного индивидуума разовьется заболевание, составляет по его расчету $\frac{1}{4}$. Хотя возрастные пределы начала заболевания весьма широки — от детского возраста до среднего, в отдельных конкретных семьях они значительно уже, и это необходимо учитывать.

ГЛУХОТА ПРИ АНОМАЛИИ
И СРЕДНЕГО УХА С ПОСЛЕДСТВИЕМ

Атрезия или стеноз
обычно в сочетании с те-
ной раковины наблюдае-
общих синдромов, связан-
структур, развивающихся
такого синдрома может
Оценка риска такая же.

Эти аномалии иногда
ные, причем нередко наб-
дителей и детей. Величи-
ставляет примерно $\frac{1}{10}$.

лит
Fraser G. R. (1964). Profound
1, 118—151.
Hopkins L. A., Guilder R.
cerning the heredity of d-
Northampton, Mass. The Cla-
Morrison A. W. (1967). Gen-
Coll. Surg., 41, 202—237.
Stevenson A. C., Chees-
Mutism, with particular refe-
Genet. (Lond.), 20, 177—231.

ГЛУХОТА ПРИ АНОМАЛИЯХ РАЗВИТИЯ НАРУЖНОГО И СРЕДНЕГО УХА С ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННЕГО УХА (ИЛИ БЕЗ НЕГО)

Атрезия или стеноз наружного слухового прохода обычно в сочетании с теми или иными аномалиями ушной раковины наблюдается как часть одного из более общих синдромов, связанных с нарушением морфогенеза структур, развивающихся из жаберных дуг; примером такого синдрома может быть черепно-лицевой дизостоз. Оценка риска такая же, как при данном синдроме.

Эти аномалии иногда встречаются и как изолированные, причем нередко наблюдаются у сибсов и реже у родителей и детей. Величина риска для второго сибса составляет примерно $\frac{1}{10}$.

ЛИТЕРАТУРА

- Fraser G. R. (1964). Profound childhood deafness, *J. med. Genet.*, 1, 118—151.
- Hopkins L. A., Guilder R. P. (1949). Clarke School Studies concerning the heredity of deafness. Pedigree Data (1930—1940). Northampton. Mass. The Clarke School for the Deaf.
- Morrison A. W. (1967). Genetic Factors in Otosclerosis, *Ann. roy. Coll. Surg.*, 41, 202—237.
- Stevenson A. C., Cheeseman E. A. (1956). Hereditary Deaf Mutism, with particular reference to Northern Ireland, *Ann. hum. Genet. (Lond.)*, 20, 177—231.

АНОМАЛИИ МЫШЦ

МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

ПРОЯВЛЯЮЩАЯСЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ У МУЖЧИН

Большинство случаев дистрофии относится к X-сцепленной дистрофии типа Дюшена. Первыми признаками заболевания бывает обычно псевдогипертрофия икроножных мышц, проявляющаяся в раннем детстве, еще до того, как мальчик начинает ходить; у других отме-

чаются затруднения при ходьбе по лестнице, «утиная» походка и т. д. Однако в некоторых случаях до 5—8 лет никаких симптомов не отмечается. В таких случаях болезнь прогрессирует настолько быстро, что после 12 лет лишь немногие сохраняют способность ходить. Если клиническая картина типична, а распределение в семье соответствует X-сцепленному рецессивному наследованию и, кроме того, известно, что заболевание быстро прогрессировало у других членов семьи, диагноз не вызывает сомнений.

Однако иногда возможны и бывают ошибки. При тяжелых формах X-сцепленной дистрофии Дюшена на некоторых стадиях всегда наблюдается псевдогипертрофия икроножных и обычно некоторых других мышц, однако этот симптом присущ не только миодистрофии этого типа — он встречается также, хотя и с меньшей частотой, при других типах мышечной дистрофии.

Как упоминалось выше, для быстро прогрессирующей формы характерно начало заболевания в возрасте между 5 и 8 годами. Но этот возраст начала болезни перекрывается с возрастом проявления более мягкой X-сцепленной мышечной дистрофии типа Беккера, которая может начинаться в возрасте около 5 лет и порой неотличима клинически от болезни типа Дюшена. Если в семейном анамнезе есть указания на случаи медленно прогрессирующего заболевания у мужчин, то вопрос ясен. Если же случай спорадический, даже хотя его принадлежность к тяжелому типу почти не вызывает сомнений, при прогнозе следует соблюдать осторожность. Через 2—3 года все становится ясно, так как дистрофия типа Дюшена прогрессирует неумолимо. Как при тяжелом, так и при мягком типе X-сцепленной дистрофии отмечается повышение активности фермента креатинкиназы в сыворотке. При дистрофии типа Дюшена наблюдаются также электрокардиографические изменения, хотя они редко проявляются раньше, чем через несколько лет после начала заболевания. Наличие этих изменений весьма важно для дифференциального диагноза.

Все сказанное относительно возраста проявления болезни, клинических симптомов и активности креатинкиназы относится также к редкой, но очень тяжелой форме

аутосомно-рецессивной мышечной дистрофии. Кровное родство родителей заставляет заподозрить это заболевание, а наличие пораженной сестры подтверждает диагноз. Заболевание прогрессирует столь же быстро, как и дистрофия типа Дюшена.

При раннем проявлении аутосомной дистрофии мышц тазового пояса у мужчин могут возникнуть некоторые диагностические трудности, однако псевдогипертрофия икроножных мышц в этих случаях встречается реже, а некоторая степень ранней атрофии — чаще; такие мальчики не могут стоять «на цыпочках»; в клинической картине доминирует слабость мышц тазового пояса. Активность креатинкиназы варьирует, однако в среднем она значительно ниже, чем при X-сцепленных формах. Ошибки диагностики возможны также в спорадических случаях рано проявляющейся плече-лопаточно-лицевой дистрофии у мужчин. Следует помнить, что слабость мышц лица может выявиться лишь через несколько лет после начала болезни. Такие случаи больше напоминают дистрофию мышц тазового пояса или лопаточно-плечевую дистрофию. Активность креатинкиназы в этих случаях понижена.

ПРОЯВЛЯЮЩАЯСЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ У ЖЕНЩИН

Эта тяжелая рецессивная форма, которая клинически подобна дистрофии типа Дюшена у мужчин, относится обычно к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. В спорадических случаях поражения у девочек следует производить кариологическое исследование, так как девочки с комплексом ХО, получившие рецессивный ген с единственной X-хромосомой, всегда оказываются пораженными. Однако это редкая ситуация. Возникает вопрос о существовании ненаследственной дистрофии, так как отмечена неожиданно высокая частота спорадических случаев такого поражения и редкие родственные браки (Джонстон, 1964). У всех таких больных активность креатинкиназы повышена.

Случаи дистрофии мышц тазового пояса или плече-лопаточно-лицевой дистрофии у девочек не представляют диагностических трудностей.

ДИСТРОФИИ

Существует широкое разнообразие форм дистрофии, различающихся по скорости прогрессирования и возрасту дебюта. В любом возрасте, начиная с 30 лет, и во всех случаях наследования

ПЛЕЧЕ-ЛОПАТОЧНО-ЛИЦЕВАЯ

Это заболевание характеризуется началом в детском возрасте — начиная с 3-5 лет; слабость мышц лица и плечевого пояса встречается медленно. В отношении активности креатинкиназы отмечается низкая.

Оценки риска для детей, о которых мы говорили, быстро прогрессирует. Быстро прогрессирует рассматривается Беккера плодovitости, вдвое меньше оценить риска, согласно гл. V, с принимается

ВЫЯВЛЕНИЕ НОСИТЕЛЕЙ ДИСТРОФИИ

Исследование активности креатинкиназы у носителей показало, что у носителей обеих форм дистрофии имеют значения активности одного фермента, примерно одинаковые. У пораженных резко повышена

ДИСТРОФИЯ МЫШЦ ТАЗОВОГО ПОЯСА

Существует широкий спектр вариантов этой формы дистрофии, различающихся как возрастом проявления, так и скоростью течения, хотя в семьях наблюдается определенная корреляция. Болезнь может проявиться в любом возрасте, начиная с раннего детства и до 25—30 лет, и во всех случаях отмечен аутосомно-рецессивный тип наследования.

ПЛЕЧЕ-ЛОПАТОЧНО-ЛИЦЕВАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ

Это заболевание также может проявиться в любом возрасте — начиная с 4-летнего до наступления половой зрелости; слабость мышц лица встречается редко (если вообще встречается). Болезнь в целом прогрессирует медленно. В отношении возраста проявления болезни у sibсов отмечается высокая корреляция, а у родителей и детей — низкая.

ОЦЕНКА РИСКА

Оценки риска для всех форм мышечной дистрофии, о которых мы говорили, зависят от типа наследования. Быстро прогрессирующую дистрофию типа Дюшена следует рассматривать как леталь, а при дистрофии типа Беккера плодовитость пораженных индивидуумов, вероятно, вдвое меньше средней в популяции, так что при оценке риска, согласно рассуждениям, приведенным в гл. V, s принимается равным $\frac{1}{2}$.

ВЫЯВЛЕНИЕ НОСИТЕЛЕЙ X-СЦЕПЛЕННОЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ БИОХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Исследование активности различных ферментов в сыворотке больных и носителей при всех типах мышечной дистрофии показало, что для выявления гетерозиготных носителей обеих форм X-сцепленной мышечной дистрофии имеют значение данные об активности в сыворотке только одного фермента, а именно креатинкиназы. Активность эта при легкой и тяжелой формах оказалась примерно одинаковой.

У пораженных мужчин активность креатинкиназы резко повышена, и хотя распределения этой активности

у гетерозиготных женщин и у женщин, гомозиготных по нормальному аллелю, перекрываются, степень этого перекрывания относительно невелика. К сожалению, у нас еще мало надежных данных по этому вопросу. Следует подчеркнуть, что для того, чтобы данные об активности креатинкиназы были надежными, необходимо выполнить ряд условий: а) анализ должен быть проведен с применением стандартизированной методики в лаборатории, где собраны данные по распределению показателей активности у заведомых гетерозигот и в контроле; б) окончательные данные должны представлять собой среднее из трех независимых измерений, так как показатели активности фермента варьируют даже у одного и того же индивидуума; в) поскольку активность креатинкиназы у девушек моложе 18 лет варьирует в большей степени и в среднем она выше, чем у взрослых женщин, то обследование предполагаемых носителей надо повторять в более позднем возрасте.

Самые многочисленные из опубликованных данных принадлежат Вильсону, Эвансу и Картеру (1965), которые использовали аналитический метод Хьюза (1962) и Эмери (1969). На основании этих данных было установлено, что существует некоторое пограничное значение активности креатинкиназы — 1,92 ед. (число микромолей креатина, образующегося под действием 1 мл сыворотки за 1 час при 37°C), с помощью которого можно отличить гетерозиготных носителей от нормальных женщин. У подавляющего числа женщин (более 90%) в контрольной группе активность была ниже этого уровня, а у гетерозиготных носителей — выше. Исходя из нормального распределения натуральных логарифмов активности креатинкиназы, эти авторы считают, что если активность креатинкиназы в сыворотке женщины равна 1,5 ед., то вероятность ее гетерозиготности равна $\frac{1}{10}$. Если активность достигает 2,5 ед., то вероятность гетерозиготности составляет $\frac{9}{10}$.

По-видимому, здесь нет смысла останавливаться на этом подробнее; укажем лишь, что эти авторы собрали дополнительные данные, которые в скором времени бу-

дут опубликованы
достоверностью
гетерозиготности
сти креатинкиназы

МЕНЕЕ
М

ДИСТАЛЬНАЯ

Это редкое за
всего глубокие мы
минантным иногда

ВРОЖДЕНН

Эти редкие забо
ной амиотонии тол
скольких описаннь
личен, причем теч
рующим, так и бо
такой дистрофии
В одной из групп
оказались весьма
для псевдогипертро

Существует еще
следует отличать ка
денной амиотонии.
линовой» миопатие
ральных нитей вол
всей видимости, он
ной патологии и об
жений характерно
своеобразно окраш
Тип (или типы) их
В некоторых семья
нантное, а в други

дуг опубликованы. Тогда можно будет с достаточной достоверностью подсчитать относительные вероятности гетерозиготности при определенных величинах активности креатинкиназы (см. также приложение 3).

МЕНЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ТИПЫ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ

ДИСТАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ГОВЕРА

Это редкое заболевание, которое поражает прежде всего глубокие мышцы кисти, относится к аутосомно-доминантным иногда с неполной пенетрантностью.

ВРОЖДЕННЫЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

Эти редкие заболевания можно отличить от врожденной амиотонии только с помощью биопсии мышц. В нескольких описанных семьях характер заболевания различен, причем течение его может быть как прогрессирующим, так и более или менее стационарным. Формы такой дистрофии относятся к аутосомно-рецессивным. В одной из групп заболеваний гистологические данные оказались весьма сходными с теми, какие характерны для псевдогипертрофии при болезни Дюшена.

Существует еще одна группа заболеваний, которую следует отличать как от описанной выше, так и от врожденной амиотонии. Не ясно, какова связь между «маглиновой» миопатией и миопатией с поражением центральных нитей волокна (central core disease), но, по всей видимости, они представляют собой варианты одной патологии и оба описаны у сибсов. Для этих поражений характерно обнаружение в мышечных волокнах своеобразно окрашивающихся клеточных включений. Тип (или типы) их наследования пока не установлен. В некоторых семьях предполагается аутосомно-доминантное, а в других — аутосомно-рецессивное наследование.

ДРУГИЕ АНОМАЛИИ МЫШЦ

Миотоническая дистрофия

Миотоническая дистрофия является аутосомно-доминантным заболеванием. Трудности при консультировании возникают главным образом из-за наличия плеiotропных признаков, а также из-за существенных различий в клинической картине и возрасте проявления первых симптомов заболевания в одной семье. Так, в семье, где у одного из родителей имеются отдельные слабо выраженные симптомы заболевания (скажем, преждевременное облысение, некоторая степень мышечной атрофии и ригидность), может родиться тяжело пораженный ребенок с быстро развивающимся психическим расстройством.

Врожденная миотония (болезнь Томсена)

Это заболевание с типичными симптомами миотонии, вызываемой охлаждением, и с обострением болезни после приема с пищей солей калия, по-видимому, всегда наследуется по аутосомно-доминантному типу. Были, однако, описаны родословные, которые позволяют предположить и аутосомно-рецессивное наследование.

Врожденная парамиотония

Это заболевание, обычно начинающееся с миотонии лицевых и глоточных мышц и обостряющееся при охлаждении, наследуется как аутосомный доминантный признак с постоянной пенетрантностью. Обычно не прогрессирует.

Периодический паралич

Группа редких заболеваний, характеризующихся периодической сильной слабостью мышц одновременно с различной степенью миоклонии, по-видимому, гетерогенна. Аутосомно-доминантные формы подразделяются на гипокалиемические, гиперкалиемические или нормокалиемические, но такая классификация весьма упрощена. Среди описанных семей едва ли можно найти две таких,

в которых реакции на и
лия, натрия были бы ид
мах отмечается отсутстви
ди пораженных преобла
Другие редкие формы

Оссифици

Это редкое заболевание
сификация фасций и су
няется от мест прикреп
речь идет о спорадическ
ния о том, что заболева
ких поколениях. Вообще
кое тяжелое заболевани
щему поколению. Наслед
ное с постоянной пенет
потомства будет равен $\frac{1}{2}$
жно предположить мута
быть минимальным.

Emery A. E. H. (1969). G
dystrophy.
Hughes B. P. (1962). A met
kinase and its use in co
activity in normal and
597—603.
Johnston H. A. (1964). Sev
Genet., 1, 79—81.
Walton J. N. (1969). (Ed.)
edition, J. and A. Churchill
Wilson K. M., Evans K. A.
se levels in women who c
dystrophy, Brit. med. J., 1,

в которых реакции на избыток глюкозы, инсулина, калия, натрия были бы идентичными. При некоторых формах отмечается отсутствие пенетрантности; в целом среди пораженных преобладают мужчины.

Другие редкие формы описаны Праттом (1967).

Оссифицирующий миозит

Это редкое заболевание, при котором происходит оссификация фасций и сухожилий; процесс распространяется от мест прикрепления сухожилий. Как правило, речь идет о спорадических случаях, однако есть сообщения о том, что заболевание прослеживалось в нескольких поколениях. Вообще-то трудно ожидать, чтобы такое тяжелое заболевание могло передаваться следующему поколению. Наследование, по-видимому, доминантное с постоянной пенетрантностью, так что риск для потомства будет равен $\frac{1}{2}$. В спорадических случаях можно предположить мутацию, и риск для sibсов должен быть минимальным.

ЛИТЕРАТУРА

- Emery A. E. H. (1969). Genetic counselling in X-linked muscular dystrophy.
- Hughes B. P. (1962). A method for the estimation of serum creatine kinase and its use in comparing creatine kinase and aldolase activity in normal and pathological sera, Clin. chim. Acta, 7, 597—603.
- Johnston H. A. (1964). Severe muscular dystrophy in girls, J. med. Genet., 1, 79—81.
- Walton J. N. (1969). (Ed.). Disorders of Voluntary Muscle, 2nd edition, J. and A. Churchill Ltd., London.
- Wilson K. M., Evans K. A., Carter C. O. (1965). Creatine kinase levels in women who carry genes for three types of muscular dystrophy, Brit. med. J., 1, 750—753.

ГЛАВА XIV

БОЛЕЗНИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СКЕЛЕТА

Многие заболевания, которые считаются генерализованными или даже локальными аномалиями скелета, на самом деле относятся к поражениям соединительной ткани в целом.

В настоящее время еще сравнительно мало генерализованных аномалий охарактеризовано биохимически, и неизвестно, насколько оправдана попытка связать те или иные первичные нарушения развития с различными участками скелета. Большая часть генерализованных поражений скелета, по-видимому, относится к моногенным, как, впрочем, и многие локальные нарушения. Однако значительная часть случаев эмбриопатий, затрагивающих различные области тела, касаются и скелета, так что аномалии скелета весьма широко распространены. В этой главе мы сначала рассмотрим генерализованные поражения скелета, исключая те, которые обусловлены известными нарушениями обмена (они будут описаны в другой главе), затем ряд нарушений, которые относятся к генерализованным, но характеризуются прежде всего аномалиями формы головы. В конце главы мы остановимся на локальных поражениях.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА

Предпринимались многочисленные попытки как-то классифицировать генерализованные поражения скелета по клинической картине, общепринятым патоморфологическим критериям, на основании рентгенологических данных, а также по локализации первичного дефекта. Ни одну из этих классификаций нельзя признать удовлетворительной. Здесь мы будем придерживаться от-

БОЛЕЗНИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ
части схемы Рубина (1964)
многие генерализованные по-
ражения первичного наруше-
ния, от которого зависит
такие поражения, которые
можно делить по группам (некоторые
или иную категорию, но это
необходимо), отнесены в смешанную

ЭПИФИЗАРНЫЕ

Множественная эпифизарная

Это заболевание, при котором поражается эпифиз, картина, наследуется как рецессивно, с постоянной пенетрантностью.

Врожденная эпифизарная дистрофия (chondrodystrophia)

Речь идет об аутосомно-доминантно наследуемом при рождении заболевании, характеризующемся деформацией эпифизов. Помимо деформации суставов, особенно тазобедренных, и толстых пальцев, часты деформации головы в этих случаях не следует отличать от истинных аномалий, для которых характерна наследственность.

Диастрофическая

Это аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся деформацией эпифизов. Рентгенологически выявляются деформации эпифизов. Болезнь Моркио, которую называют эпифизарной дисплазией, является формой дисплазии эпифизов.

части схемы Рубина (1964), который классифицирует многие генерализованные поражения скелета по локализации первичного нарушения роста, например, в эпифизе, от которого зависит «моделирование» кости. Остальные поражения, которые Рубину не удалось распределить по группам (некоторые из них он включил в ту или иную категорию, но это не получило общего признания), отнесены в смешанную группу.

ЭПИФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

Множественная эпифизарная дисплазия

Это заболевание, представляющее собой тяжелый остеоартрит с поражением тазобедренных суставов, при котором отмечается характерная рентгенологическая картина, наследуется как аутосомно-доминантный признак с постоянной пенетрантностью.

Врожденная эпифизарная дисплазия (chondrodystrophia calcificans congenita)

Речь идет об аутосомно-рецессивном заболевании, выявляемом при рождении, для которого характерна пятнистость эпифизов. Помимо микромелии и деформации суставов, особенно тазобедренных, характерны короткие и толстые пальцы; часты двусторонние катаракты. Форма головы в этих случаях нормальная. Это заболевание следует отличать от истинной хондродистрофии и других аномалий, для которых характерны короткие конечности.

Диастрофическая карликовость

Это аутосомно-рецессивное заболевание является еще одной причиной микромелии. Для него типичны характерное перекручивание конечностей и подвывих суставов. Рентгенологически выявляется задержка в развитии эпифизов.

Болезнь Моркио, которая может считаться спондило-эпифизарной дисплазией, рассматривается вместе с мукополисахаридозами (гл. XIX).

ХОНДРОДИСПЛАЗИИ (ФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ)

Эти нарушения возникают в результате аномалии дифференцировки эпифизарной хрящевой пластинки, или физиса.

Ахондроплазия

В большинстве случаев, при которых клинические и рентгенологические данные соответствуют картине истинной ахондроплазии, речь идет о выражении аутосомно-доминантного гена. Несомненно, однако, что существует неотличимая ни клинически, ни рентгенологически менее распространенная форма, которая определяется аутосомно-рецессивным геном. Предполагалось, что эти случаи на самом деле представляют собой примеры дистрофической карликовости, однако это не так. Форма головы и микромелия могут быть не очень заметны при рождении, и не все случаи распознаются в этот период жизни.

В семьях с ахондроплазией случаи рождения двух или нескольких пораженных sibсов у непораженных родителей встречаются с частотой 1 : 15. Учитывая случаи появления одиночных рецессивных сегрегантов, можно предположить, что из каждых 10 спорадических случаев один является аутосомным рецессивом. Если в семье отмечается передача аномалии в двух поколениях или когда у непораженных родителей рождаются два или несколько пораженных детей, то оценка риска не представляет труда. Если речь идет о спорадическом случае в семье, где родители состоят в кровном родстве, то при оценке риска следует исходить из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования. Если же спорадический случай касается неродственного брака, то риск для следующего sibса должен быть, вероятно, равен $\frac{1}{40}$ исходя из того, что в $\frac{1}{10}$ всех случаев наследование относится к рецессивному типу с риском $\frac{1}{4}$, а $\frac{9}{10}$ — к аутосомно-доминантным мутантам, при которых риск для следующего ребенка невелик. Величину риска для потомства в спорадических случаях следует принимать за $\frac{1}{2}$, так

БОЛЕЗНИ С ГРЕЙ
как в 9 случаях
гетерозиготным по
рецессивов незначи

Врожденн
(метафи

По-видимому, су
леваний, для котор
метафизов длинных
остановке в росте,
костей. Некоторые
ческие случаи. Дру
нантному типу, а о
сивному. Для более
очень редкими забо
титься к работам М

Хондроек
(синдром

Это аутосомно-ре
зуется распространен
том числе хондроди
мальной дистрофией
полидактилией и др.

Это редкое заболе
рактизирующейся мик
дуются как аутосомно
ство случаев аномали
ленные лучевые кости
синдроме.

В случаях хондроп
дывается ни в одну
либо рождается

Хондроп

как в 9 случаях из 10 один из родителей оказывается гетерозиготным по доминантному гену. Поправка для рецессивов незначительно изменяет оценку — с $\frac{1}{2}$ до $\frac{9}{20}$.

Врожденный метафизарный дизостоз (метафизарная хондродисплазия)

По-видимому, существует целая группа редких заболеваний, для которых характерно нарушение развития метафизов длинных трубчатых костей, что приводит к остановке в росте, аномалиям суставов и искривлению костей. Некоторые формы описаны только как спорадические случаи. Другие наследуются по аутосомно-доминантному типу, а одна форма, по-видимому, по рецессивному. Для более подробного ознакомления с этими очень редкими заболеваниями читателям следует обратиться к работам Маккьюсика (1966) и Рубина (1964).

Хондроектодермальная дисплазия (синдром Эллиса — Ван-Кревельда)

Это аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется распространенными нарушениями морфогенеза, в том числе хондродисплазией с микромелией, эктодермальной дистрофией, врожденными пороками сердца, полидактилией и др.

Дисхондростеоз

Это редкое заболевание — еще одно из группы, характеризующейся микромелией при рождении, наследуется как аутосомно-доминантный признак. Большинство случаев аномалии Маделунга (короткие искривленные лучевые кости) наблюдаются именно при этом синдроме.

Хондродистрофия плода

В случаях хондродистрофии плода, которая не укладывается ни в одну из приведенных выше групп, ребенок либо рождается мертвым, либо умирает вскоре после

дования проведено не было. Даже посмертное рентгенологическое обследование в этих случаях может иметь большое значение.

***Энхондроматоз (болезнь Олье;
множественные энхондромы; остеохондроматоз)***

Это заболевание характеризуется гипертрофией хряща на растущих концах костей, особенно пястных и фаланг. Заболевание почти всегда спорадическое, однако описаны редкие случаи у sibсов и у родителей и детей. Риск для sibсов в спорадических случаях должен быть низким, но если в семье обнаружено больше одного случая, то оценка должна быть основана на гипотезе аутосомного доминантного гена с пенетрантностью 50%. В случаях, сопровождающихся гемангиомами, заболевание носит название синдрома Мафуччи.

МЕТАФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

Остеопетроз (болезнь Альберса — Шенберга)

Остеопетрозы представляют собой гетерогенную группу заболеваний с поражением длинных трубчатых и плоских костей. Тяжелая аутосомно-рецессивная болезнь Альберса — Шенберга обнаруживается при рождении, а может быть также диагностирована пренатально. В ее клинику иногда входит прогрессирующая цветовая слепота, глухота и апластическая анемия. Аутосомно-доминантная форма болезни Альберса — Шенберга протекает не так тяжело; для нее типичны патологические переломы. Для этой патологии, по-видимому, характерна постоянная пенетрантность.

***Кранио-метафизарная дисплазия
(метафизарная дисплазия; болезнь Пайля)***

В основе этой патологии лежит, по-видимому, нарушение резорбции костной ткани на поздних стадиях роста метафизов; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Множественные экзостозы (диафизарная аклазия)

Это — аутосомно-доминантное заболевание. Оно, по-видимому, не относится к признакам с постоянной пенетрантностью, и в популяции насчитывается больше спорадических случаев, чем этого можно было бы ожидать, исходя из частоты мутаций. В ряде явно спорадических случаев при тщательном клиническом или рентгенологическом обследовании удается установить гетерозиготность одного из родителей. Оценка риска для потомства в этих случаях должна быть равна $\frac{1}{2}$, а риск после спорадического случая (после тщательного обследования родителей) — около $\frac{1}{6}$, исходя из предположения, что примерно $\frac{1}{3}$ составляют сегреганты. В таких случаях довольно часты саркомы; риск их появления достигает примерно $\frac{1}{10}$.

ДИАФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

Osteogenesis imperfecta

Большая часть, а возможно, и все случаи *osteogenesis imperfecta* обусловлены аутосомными доминантными генами. О случаях фенотипов не сообщалось. В многочисленных сообщениях описаны случаи *osteogenesis imperfecta* у сибсов, в семьях, где родители не поражены, а также при кровном родстве родителей. Однако, если даже и существует аутосомно-рецессивная форма заболевания, доминантных случаев настолько много, что при консультировании следует исходить прежде всего из последней гипотезы. Заболевание часто приводят как пример аутосомно-доминантного наследования с неполной пенетрантностью. Однако чем тщательнее обследуются непораженные носители, которые по данным родословной предположительно гетерозиготны, тем выше доля тех, у кого удается обнаружить некоторые проявления заболевания, так что пенетрантность должна приблизиться к 100%. Степень тяжести проявления одного и

БОЛЕЗНИ С ПРЕИМУЩЕСТВОМ

того же предкового генофонда, когда в них случаях, когда переломами и частыми переломами трубчатых костей, переломов в детстве, за ними следуют терны также хрупкие, наконец, имеются признаки заболевания

Величина риска аутизма равна $\frac{1}{2}$, од- стве заранее предсказуемым и у них признаков заболевания, ском обследовании, быть много ниже.

Если состояние род- дующего сибса пос- около $\frac{1}{5}$.

Вызывает сомне- заболевания под та- жен при самых раз- и при многих амино-

По-видимому, с- ний, которые мож- Osteopathia hurrego (прогрессирующая Энгельмана) являе- тологией. Большие ми, однако отдель- сходных с ним нер- ставляет предполож- сивных форм. Риск- дических случаях д-

того же предкового гена значительно варьирует: от крайних случаев, когда рождается ребенок с множественными переломами и часто с ранним искривлением длинных трубчатых костей, затем идут случаи множественных переломов в детстве с последующей деформацией костей, за ними следуют индивидуумы, для которых характерны также хрупкие кости с редкими переломами, и, наконец, имеются случаи, при которых единственным признаком заболевания служат голубые склеры.

Величина риска для потомства пораженных индивидуумов равна $\frac{1}{2}$, однако тяжесть заболевания в потомстве заранее предсказать нельзя. Когда случай является спорадическим и у родителей не удастся выявить никаких признаков заболевания даже при рентгенологическом обследовании, риск для следующих sibсов должен быть много ниже. Вероятное его значение около $\frac{1}{15}$. Если состояние родителей не известно, то риск для следующего sibса после спорадического случая, вероятно, около $\frac{1}{5}$.

Остеопороз

Вызывает сомнение существование самостоятельного заболевания под таким названием. Остеопороз обнаружен при самых разнообразных нарушениях, в том числе и при многих аминокислотах.

Остеосклероз

По-видимому, существует много различных нарушений, которые можно объединить под этим названием. *Osteopathia hyperostotica scleroticans multiplex infantilis* (прогрессирующая диафизарная дисплазия, или болезнь Энгельмана) является, по-видимому, гетерогенной патологией. Большинство случаев являются спорадическими, однако отдельные примеры этого заболевания или сходных с ним нередко наблюдаются у sibсов, что заставляет предполагать существование аутосомно-рецессивных форм. Риск для sibсов или потомства в спорадических случаях должен быть низким.

Кранио-ключичный дизостоз

Это заболевание, которое можно классифицировать как диафизарный дизостоз, наследуется по аутосомно-доминантному типу, варьируя как по степени проявления, так и по тяжести. У большинства непораженных индивидуумов, которых по данным родословной можно считать предположительно гетерозиготными, удается рентгенологически выявить такие признаки, как небольшие дефекты ключицы, щель в области симфиза лобковых костей и изменения черепа. Это важно при оценке риска для sibсов в спорадическом случае.

Пикнодизостоз

Это заболевание характеризуется расхождением швов между костями черепа, дисплазией нижней челюсти и склерозом костей, который иногда бывает причиной переломов. Оно, по-видимому, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Хотя эта патология стала известна всего несколько лет назад, сейчас уже описано много таких случаев.

СМЕШАННАЯ ГРУППА ПОРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТА

Синдром Марфана

Для этого генерализованного синдрома характерен высокий рост, арахнодактилия и другие изменения скелета, а также подвывих хрусталика и аномалии развития аорты. Синдром Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной степенью проявления и с непостоянной пенетрантностью. Арахнодактилия у людей нормального роста без других признаков синдрома Марфана, по-видимому, относится к семейным заболеваниям, заставляя предполагать полигенное предрасположение или аутосомно-доминантное наследование с низкой пенетрантностью.

Болезнь Педжета (деформирующий остит)

Это заболевание очень распространено у пожилых людей и часто выявляется случайно при рентгенологиче-

ских обследованиях. Хотя большинство случаев относится к спорадическим и обследовано сравнительно мало семей, тем не менее уже есть ряд сообщений о семьях с несколькими случаями поражения в одном или двух поколениях. По-видимому, заболевание является доминантным с нерегулярным проявлением и низкой пенетрантностью. Однако вероятность появления двух или нескольких тяжело пораженных в семье невелика. Если поставлен диагноз болезни Педжета, то риск появления в потомстве симптомов болезни составит примерно $\frac{1}{30}$. Следует помнить, что некоторые признаки болезни можно обнаружить с помощью рентгенологического обследования у 2—3% лиц старше 40 лет.

Плеоностеоз Лери

Для этого заболевания характерно монголоидное лицо, аномалии конечностей с переразгибанием в коленных суставах и другие дефекты скелета и соединительной ткани. По-видимому, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Osteopathia striata (болезнь Фейрбанка)

Это крайне редкое бессимптомное заболевание является обычно спорадическим, но оно также описано в двух поколениях у sibсов. Неясно, в какой мере оно представляет собой самостоятельную нозологическую единицу.

Остеопойкилоз (*osteopathia condensans disseminata*)

При этом заболевании, которое иначе называют «пятнистость костей», ближе к концам костей обнаруживаются ограниченные участки склероза. Иногда встречаются поражения кожи. Заболевание протекает легко, не имеет серьезного клинического значения и, вероятно, наследуется как аутосомно-доминантное.

Пахидермопериостоз (первичная идиопатическая гипертрофическая остеоартропатия)

Это заболевание характеризуется утолщением надкостницы конечностей, а также утолщением и себорреей кожи лица. У мужчин поражение протекает тяжелее, чем у женщин. Заболевание, по-видимому, является доминантным с непостоянной пенетрантностью.

Синдром дефекта ногтей и надколенника

Аномалии скелета при этом заболевании носят более распространенный характер, чем следует из названия. Относится к доминантным заболеваниям с постоянной пенетрантностью; представляет особый интерес, поскольку этот ген тесно сцеплен с генами, определяющими антигены групп крови системы АВО.

Osteochondritis dissecans

Очаговые асептические некрозы костей (болезнь Осгуда — Шлаттера, болезнь Келера, болезнь Пертеса) были описаны у сибсов, а также у родителей и детей, но большинство случаев являются спорадическими. Риск для сибсов или потомства в таких спорадических случаях, вероятно, равен $\frac{1}{20}$. Описаны семьи, где у некоторых членов встречаются множественные асептические некрозы. Характер распределения признака в одних семьях предполагает аутосомно-доминантное, а в других аутосомно-рецессивное наследование. Генетический совет должен основываться на семейных данных, а риск для сибсов в спорадических случаях не превышает $\frac{1}{10}$.

Полиостозная фиброзная дисплазия

Это заболевание, при котором происходит замещение коркового слоя кости фиброзной тканью, может быть как локальным, так и генерализованным. Последняя форма сопровождается появлением на коже пятен цвета кофе с молоком и преждевременным наступлением по-

БОЛЕЗНИ С
ловой зрелост
Заболевание,
щин. Имеют
лении случаев

Для этого
витие шейных
отсутствуют, а
сливаются с
своей природе
той, связанной
глазо-акустиче
с разнообрази
рые обусловле
стей, подобных
лии. Большинс
описаны случа
поколениях од
поражения отс
тельные анома
заболевание об
лярным выраж
заболевания и
вероятно, лучше
таком расчете
ческих случаях,
рядка $\frac{1}{20}$. Если
са, то риск для
до $\frac{1}{5}$.

Врожденный
жение издавна о
и детей. Однако
кинсон (1964) в
расположения. Э
генетически
Один из них — на

ловой зрелости; это так называемый синдром Олбрайта. Заболевание, по-видимому, встречается только у женщин. Имеются отдельные сообщения о семейном накоплении случаев.

Синдром Клиппеля — Фейля

Для этого заболевания характерно аномальное развитие шейных позвонков, так что некоторые из них вовсе отсутствуют, а другие имеют неправильную форму или сливаются с соседними. Заболевание гетерогенно по своей природе и в одних случаях сопровождается глухотой, связанной с поражением слухового нерва (шейно-глазо-акустический синдром Вильдерванка), в других — с разнообразными неврологическими симптомами, которые обусловлены образованием в спинном мозге полостей, подобных тем, которые характерны для синингомиелии. Большинство случаев являются спорадическими, но описаны случаи заболевания у сибсов и в нескольких поколениях одной семьи; у родителей, у которых явные поражения отсутствовали, удавалось выявить незначительные аномалии позвоночника. Принято считать, что заболевание обусловлено доминантным геном с нерегулярным выражением. Однако, учитывая гетерогенность заболевания и неопределенность способа наследования, вероятно, лучше всего оценивать риск эмпирически. При таком расчете риск для потомства и сибсов в спорадических случаях, по-видимому, составляет величину порядка $\frac{1}{20}$. Если поражены родители и дети или два сибса, то риск для следующих сибсов будет, вероятно, около $\frac{1}{5}$.

Врожденный вывих бедра

Врожденный вывих бедра как изолированное поражение издавна отмечали у сибсов, а также у родителей и детей. Однако лишь в последние годы Картер и Уилкинсон (1964) выяснили механизм генетического предрасположения. Эти авторы считают, что есть два типа генетически детерминированного предрасположения. Один из них — наличие ацетабулярной дисплазии, в ре-

результате чего суставная ямка не соответствует головке бедра. Такой тип предрасположения, несомненно, является полигенным; этот тип чаще встречается у женщин. Другой тип предрасположения — семейная генерализованная вялость суставов, которая в ее крайней форме может приводить к рецидивирующим вывихам в разных суставах. Имеется более мягкая форма с нерегулярным доминантным наследованием, которая, по-видимому, является главным предрасполагающим фактором, особенно у мужчин.

Не приходится сомневаться в том, что ягодичное предлежание является фактором, способствующим вывиху у лиц с предрасположением независимо от пола.

Высказывалось предположение, что гормональные сдвиги, происходящие в организме женщины к концу беременности и вызывающие релаксацию в области тазобедренного сустава, могут играть роль предрасполагающего фактора у девочек. Вообще эта аномалия встречается в 5—8 раз чаще у девочек, чем у мальчиков.

Величины риска у sibсов пробанда женского пола, по-видимому, составляют $\frac{1}{100}$ (или меньше) для братьев и около $\frac{1}{20}$ для сестер. Риск для sibсов пробанда мужского пола составляет $\frac{7}{100}$ для сестер и $\frac{1}{20}$ для братьев.

Семейная вялость суставов

По-видимому, наследование крайней формы вялости суставов, которая у некоторых индивидуумов связана с повторными вывихами, определяется аутосомным доминантным геном с непостоянной пенетрантностью.

ДИЗОСТОЗЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ АНОМАЛИЯМИ ЧЕРЕПА, ЛИЦА И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ АНОМАЛИЯМИ СКЕЛЕТА

Удобно рассмотреть вместе ряд синдромов, при которых наблюдаются черепно-лицевые аномалии и которые не попадают в другую группу заболеваний, таких, на-

БОЛЕЗНИ С ПР
пример, как кра
метафизарная
стве этих забо
или асинхронное

Имеется много
но и по отдельн
редкие заболева
акроцефалии с де
нием одного, яв
признаками; в ос
чаи, так как тяже
или не вступают
имеются случаи за
из родителей по
Правильнее всего
ложения о том, ч
трантность. Если у
риск для sibсов в
низким — по-видим

Исключением и
следования являет
ком как синдром К
температуре его пока
нозологическую еди

Болезнь Крузе

Это заболевание
временным краниоск
ватым носом, гипоп
мом и косоглазием,
сомно-доминантному
гот признаки миним
так, чтобы их не у
имеющих двух или
в спорадическо

пример, как кранио-ключичный дизостоз или кранио-метафизарная дисплазия (болезнь Пайля). В большинстве этих заболеваний наблюдается преждевременное или асинхронное закрытие черепных швов.

Акроцефалия-синдактилия

Имеется много вариантов акроцефалии-синдактилии, но и по отдельности и вместе они представляют собой редкие заболевания. Маккьюсик различает 6 типов акроцефалии с деформациями рук. Все они, за исключением одного, являются, по-видимому, доминантными признаками; в основном встречаются спорадические случаи, так как тяжело пораженные субъекты не выживают или не вступают в брак. Отсюда следует, что если имеются случаи заболевания в двух поколениях, то один из родителей пораженного ребенка всегда поражен. Правильнее всего при оценке риска исходить из предположения о том, что признак имеет постоянную пенетрантность. Если у родителей заболевание исключается, риск для sibсов в спорадических случаях должен быть низким — по-видимому, около $\frac{1}{30}$.

Исключением из общего правила о доминантном наследовании является заболевание, описанное Маккьюсиком как синдром Карпентера, однако в медицинской литературе его пока не выделяют как самостоятельную нозологическую единицу.

Болезнь Крузона (черепно-лицевой дизостоз)

Это заболевание, которое характеризуется преждевременным краниосиностозом, гипертелоризмом, крючковатым носом, гипоплазией нижней челюсти, экзофтальмом и косоглазием, по-видимому, наследуется по ауто-сомно-доминантному типу. Хотя у некоторых гетерозигот признаки минимальны, тем не менее редко бывает так, чтобы их не удалось обнаружить у родителей, имеющих двух или несколько пораженных детей. Если в спорадическом случае поражения ребенка никаких

признаков заболевания у родителей не наблюдается, то риск для следующего sibса будет, вероятно, очень низким — около $\frac{1}{30}$.

**Синдром Халермана — Штрайфа
(дисцефальный синдром Франсуа;
глазо-челюстно-лицевая дисцефалия)**

Этот синдром, включающий задержку роста, птицеподобное лицо, микрофтальм, катаракты и другие аномалии, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Оро-дигито-фациальный дизостоз

Этот синдром характеризуется наличием расщелины языка, губ и челюсти, искривлением лба и аномалиями рук; чаще встречается у женщин. Тип наследования не ясен. Предполагается, что это Х-сцепленная доминантная аномалия, летальная для индивидуумов мужского пола. Из этого и следует исходить при консультировании.

Кранио-карпо-тарзальная дистрофия

Этот синдром характеризуется гипертелоризмом, хотя лицо плоское с запавшими глазами, сильно выгнутым нёбом и очень маленьким ртом. Несколько раз синдром был описан в двух поколениях и, вероятно, является аутосомным доминантным. Риск для sibсов в спорадических случаях минимален.

Синдром Пьера — Робина

Этот синдром характеризуется волчьей пастью, микрогнатией, глоссоптозом и другими дефектами; большинство случаев относятся к спорадическим, но описаны поражения у двух и более sibсов; в таких случаях у родителей удается обнаружить мягкие признаки заболевания. Если у родителей не удается обнаружить никаких признаков заболевания, риск для sibсов, по видимому, равен $\frac{1}{20}$.

БОЛЕЗНИ С ПР

Ч
(си

Этот синдром
крупным ртом и
голондным разре
лица и глаза (ф
уха, затрагивающ
нее ухо и привод
часто связан с де
торых индивидуум
мый ген, который
поражены только
ляется аутосомны
рого широко варь
этом и основывает
ском случае риск
около $\frac{1}{20}$.

Это заболевание
ная дисплазия ни
по аутосомно-доми
варьирует, но, по-в
выявлены.

Широкое расст
лицу своеобразное
некоторых синдром
знака наследуется

АНО
Хотя многие ло
никают как самост
провождаются дру
детей с множе
те или иные

Челюстно-лицевой дизостоз
(синдром Тричера — Коллинза;
синдром Франчесетти)

Этот синдром характеризуется микрогнатией, часто крупным ртом и неправильным ростом зубов, антимонголоидным разрезом глаз и рядом других аномалий лица и глаза (фиг. 22). Часто встречаются аномалии уха, затрагивающие наружный слуховой проход и среднее ухо и приводящие к глухоте. Кроме того, синдром часто связан с дефектами рук или ног, причем у некоторых индивидуумов, получивших от предка тот же самый ген, который вызывает полный синдром, могут быть поражены только конечности. Наследование определяется аутосомным доминантным геном, эффект которого широко варьирует, но почти всегда обнаружим. На этом и основывается оценка риска, однако в спорадическом случае риск для sibсов составляет, по-видимому, около $\frac{1}{20}$.

Керубизм

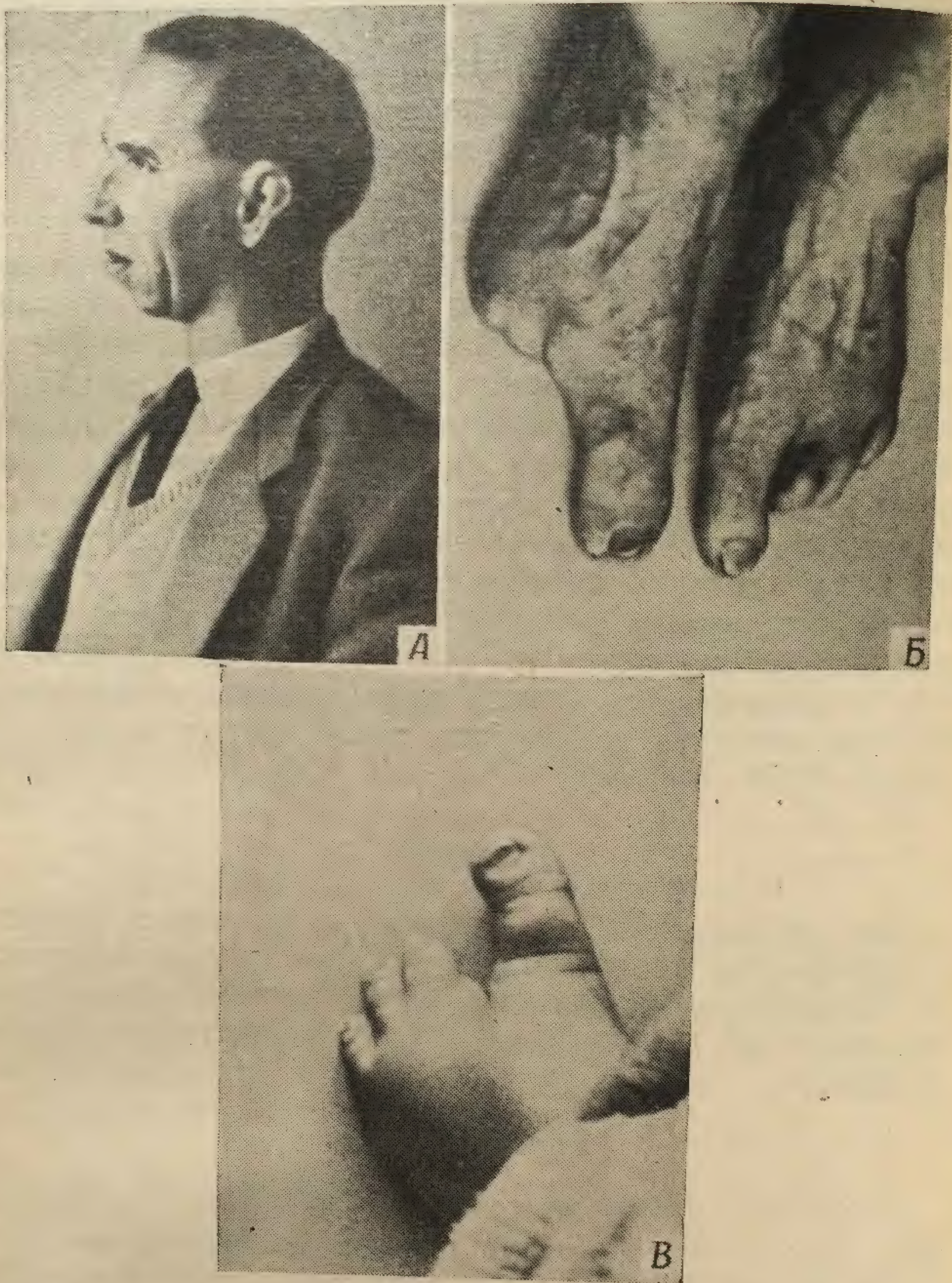
Это заболевание, при котором наблюдается фиброзная дисплазия нижней и верхней челюстей, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Тяжесть заболевания варьирует, но, по-видимому, все гетерозиготы могут быть выявлены.

Гипертелоризм

Широкое расстояние между глазами, придающее лицу своеобразное выражение, часто встречается при некоторых синдромах; в качестве самостоятельного признака наследуется по аутосомно-доминантному типу.

АНОМАЛИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Хотя многие локальные поражения конечностей возникают как самостоятельные аномалии, они часто сопровождаются другими дефектами скелета. Почти у всех детей с множественными аномалиями обнаруживаются те или иные дефекты скелета.



Фиг. 22. Челюстно-лицевой дизостоз (синдром Тринчера — Коллинза или Франчесетти).

А. У отца отмечается гипоплазия нижней челюсти и аномалия ушной раковины у него обнаружена дисплазия зубов, атрезия наружного слухового прохода, глухота проводящего типа, с детства пользуется слуховым аппаратом. Б. Ноги отца (маленькие пальцы на правой ступне удалены). Единственный дефект, обнаруженный у ребенка, — такая же аномалия левой стопы. В консультацию обратились по поводу риска деформации стопы у следующих детей.

БОЛЕЗНИ

Аплазия

Аплазия
малой бер
сторонней.
видимому,

Как ук
является ч
встречатьс
ников в спо

Имеется
чаются дру
пы. Конску
полигенного
(гл. III). I
и сибсов в
чина выше
Зеландии,
частотой э
исследовате

Раси

Аномали
лучей кист
в их описа
При недора
розном син
зываемая м
одной семе
разных ко
варианты
вают случа

Аплазия и гипоплазия длинных трубчатых костей

Аплазия или гипоплазия бедра, большой берцовой, малой берцовой или лучевой костей бывает обычно двусторонней. Заболевание описано у сибсов, но риск, по-видимому, мал — около $\frac{1}{40}$.

Аномалия Маделунга

Как указывалось выше, данное заболевание нередко является частью дисхондростеоза. Однако оно может встречаться и как самостоятельное; риск для родственников в спорадических случаях очень мал.

Косолапость

Имеется мало данных о том, что в семьях встречаются другие формы косолапости, кроме конской стопы. Конскую стопу часто объясняют на основе гипотезы полигенного предрасположения с пороговым эффектом (гл. III). По английским данным риск для потомства и сибсов в спорадических случаях равен $\frac{1}{50}$. Эта величина выше у представителей племени маори в Новой Зеландии, что, по-видимому, связано с более высокой частотой этой аномалии в этом племени. (Сообщение исследовательской группы ВОЗ, 1969.)

Расщепление кисти и стопы, эктродактилия, клешневидная кисть

Аномалии структур, развивающихся из отдельных лучей кисти, весьма гетерогенны по происхождению, и в их описании отмечается терминологическая путаница. При недоразвитии пальцев из центрального луча и фиброзном синостозе латеральных лучей возникает так называемая клешневидная кисть. Однако у разных членов одной семьи или даже у одного индивидуума, но на разных конечностях возможны самые разнообразные варианты проявления признака, в результате чего бывают случаи почти полного отсутствия костей пястья или

плюсны с одним слившимся пальцем и множество других аномалий.

Можно считать доказанным, что при одновременном поражении рук и ног наследование носит ауто-сомно-доминантный характер, хотя в некоторых семьях наблюдается отсутствие пенетрантности. Заболевание может наблюдаться у двух или нескольких членов семьи в первом пораженном поколении (гл. IV), причем нарушение расщепления в потомстве может быть таким, что более 50% оказываются пораженными — увеличение происходит за счет избытка пораженных мужчин в потомстве пораженного отца.

Однако многие случаи являются спорадическими с поражением одной конечности; в этих случаях риск для потомства и сибсов очень низкий. При оценке риска следует исходить из конкретной родословной; пока невозможно предложить общие правила.

Луче-локтевой синостоз

Эта аномалия, обычно двусторонняя, описана в нескольких семьях как доминантный признак с постоянной пенетрантностью. Однако большинство случаев, по-видимому, спорадические. Вероятный риск для потомства или сибсов в спорадических случаях около $\frac{1}{20}$.

Переразгибание коленного сустава, врожденный вывих надколенника

Эта аномалия обычно является частью генерализованного множественного поражения, но может быть и изолированной; если при этом нет никаких семейных случаев, то риск для сибсов очень мал.

Недоразвитие конечностей (врожденные ампутации)

Описано множество различных редукционных аномалий конечностей; они, как правило, односторонние и почти всегда спорадические. Может отсутствовать целая конечность (амелия); конечность может быть укорочена на любом уровне; встречается укорочение пальцев или полное их отсутствие. Не вполне ясно, существует ли

БОЛЕЗНИ С
какая-то связь
ные пальцы
это часто бы
талидомидом.

Существует
том числе так
счет укорочени
мах пораженны
проксимальная
или средняя ф
разновидности
стей пястья и
видимому, нас
радикальных сл
шинстве семей
ниже ростом,

Наиболее р
ляется наличие
пальца, что вы
или дистальны
выпячиваний
Этот тип пол
синдромов и об
аномалиями. В
лированный де
ком с существ
проявления и
чаях, когда это
ции, консульти
риск для сибс
мал. Так наз
обусловлена у
шого пальца
без него. Забо
и детей, но бо
скими.

какая-то связь с фокомелией, при которой рудиментарные пальцы прикрепляются к «культе» конечности, как это часто бывало в случаях эмбриопатий, вызванных талидомидом. Риск для sibсов и потомства мал.

Брахидактилия

Существует много разных форм брахидактилии, в том числе такие, при которых поражены все пальцы за счет укорочения определенных фаланг. При других формах поражены лишь определенные пальцы, например проксимальная фаланга большого пальца руки и ноги или средняя фаланга пятого пальца. Далее, существуют разновидности аномалии, связанные с укорочением костей пястья и плюсны. Однако все эти заболевания, по видимому, наследуются по доминантному типу, а в спорадических случаях риск для sibсов очень мал. В большинстве семей индивидуумы с брахидактилией обычно ниже ростом, чем их непораженные братья и сестры.

Полидактилия

Наиболее распространенным типом полидактилии является наличие добавочного мизинца и (или) большого пальца, что вызвано либо раздвоением проксимальных или дистальных фаланг, либо образованием маленьких выпячиваний (кость может быть, а может и не быть). Этот тип полидактилии возникает как часть многих синдромов и обнаруживается у детей с множественными аномалиями. В редких семьях это заболевание как изолированный дефект оказывается доминантным признаком с существенными колебаниями в смысле степени проявления и с отсутствием пенетрантности; в тех случаях, когда это не влечет за собой тяжелой инвалидизации, консультирование не представляет трудностей, и риск для sibсов и потомства в спорадических случаях мал. Так называемая лучевая полидактилия обычно обусловлена удвоением терминальной фаланги большого пальца при наличии фиброзного синостоза или без него. Заболевание описано у sibсов и у родителей и детей, но большинство случаев являются спорадическими.

Синдактилия

Самый распространенный тип синдактилии связан с появлением перепонки между третьим и четвертым пальцами руки и (или) вторым и третьим пальцами ноги; в мягкой форме эта аномалия встречается довольно часто. По-видимому, синдактилия наследуется как доминантный признак с различной степенью выражения и пенетрантности. Она обычно не связана с полидактилией, однако довольно часто встречаются случаи сочетания описанного типа синдактилии и лучевой полидактилии.

При более сложных нарушениях кисти с синдактилией наблюдаются расщепления конечности — эктродактилии. В большинстве случаев эта аномалия наследуется как доминантный признак с непостоянной пенетрантностью и различной степенью выражения.

Слияние фаланг

Симфалангия — это костный или фиброзный анкилоз межфаланговых суставов; чаще всего поражается средний межфаланговый сустав второго и пятого пальцев. По всей видимости, аномалия определяется аутосомным доминантным геном с непостоянной пенетрантностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Birch-Jensen A. (1949). Congenital deformities of the upper extremities. Opera ex Domo biol. hum. hered. Vol. 19. Ejnar Munksgaard, København.
- Carter C. O., Wilkinson J. A. (1964). Genetic and environmental factors in the etiology of congenital dislocation of the hip. In Genetics of Congenital Deformity, Ed., Milch R. A. and McKusick V. A., Lippincott, Philadelphia.
- Fairbank T. (1951). An Atlas of General Affections of the Skeleton, Livingstone, London.
- Lamy M., Maroteaux P. (1960). La nanisme diastrophique, Presse med., 68, 1977—1980.
- McKusick V. A. (1966). Heritable Disorders of Connective Tissue, 3rd edition, Henry Kimpton, London.
- Rubin P. (1964). Dynamic Classification of Bone Dysplasias, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago.
- World Health Organization (1969). Scientific group on genetic factors in congenital malformations. Geneva.
- Wynne-Davies R. (1965). Family studies and aetiology of club foot, J. med. Genet., 2, 227—232.

ГЛАВА XV

АНОМАЛИИ И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

БОЛЕЗНИ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ЕДИНИЧНЫМИ ГЕНАМИ

Рассмотрим сначала небольшое число заболеваний, определяемых единичными генами, которые влияют на развитие и функцию пищеварительного тракта.

Синдром ван-дер-Вуда

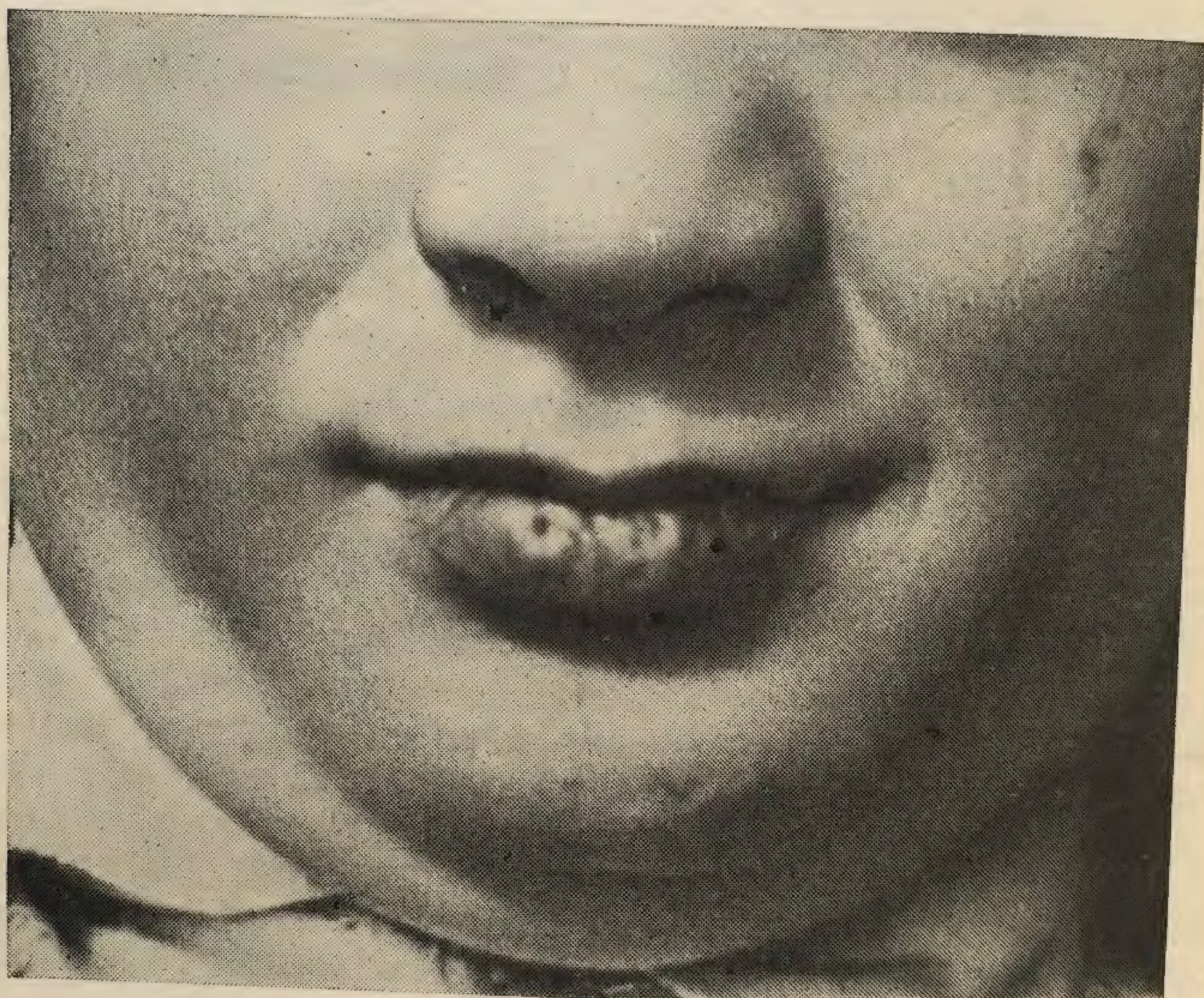
При этом синдроме заячья губа с волчьей пастью или без нее сопровождается слизистыми кистами на нижней губе (фиг. 23). Кроме того, иногда при этом наблюдаются косолапость и аномалии пальцев. Под этим названием, вероятно, объединяется несколько различных синдромов, что предполагается не только на основании вариаций признака заячьей губы и волчьей пасти, но и потому, что в некоторых случаях заболевание сопровождается эктродактилией и другими аномалиями — птеригиумом и гипогонадизмом. Однако, по-видимому, все разновидности синдрома наследуются по аутосомно-доминантному типу. Значение этих синдромов в том, что они связаны с высоким риском поражения для потомства, и их следует исключать при консультировании пробандов с изолированными дефектами губы и нёба или одного нёба.

Идиопатический наследственный панкреатит

Это аутосомное доминантное заболевание. Степень проявления признака варьирует и иногда он не проявляется (отсутствие пенетрантности); наиболее вероятной величиной пенетрантности (K) можно считать $\frac{7}{10}$.

Кистозный фиброз поджелудочной железы

Кистозный фиброз поджелудочной железы обычно связан с некоторыми фиброзными изменениями в легких. Это наиболее распространенное аутосомное рецессивное заболевание. Используемый в настоящее время



Фиг. 23. Синдром ван-дер-Вуда.

Этот молодой человек с волчьей пастью обратился в консультацию по поводу риска для его будущего потомства. У него видны ямки в подслизистой губы. У его отца также была волчья пасть, но ямки на губе отсутствовали.

тест для определения концентрации электролитов в секрете потовых желез недостаточно надежен для выявления гетерозиготных носителей. Возможно, однако, что обнаруживаемая специальным методом метакромазия фибробластов больных и гетерозиготных носителей окажется ценным диагностическим признаком.

В случае если в семье уже есть один или несколько пораженных детей и родители сомневаются, следует ли

им иметь
оказать
клеток из

ОПР

Зеркаль
или без нее
ком. Однак
риск для си
роятно, око

Заячья
Волчья

На основ
ных обычно
гически не с
хождению.

Заячья

Заячья губ
составной част
ничными гена
ме Дауна и
17—18. Извест
ных врожденн
тами. Даже ес
единственной
сока. Так как
представляют
стота других
следует помнит
риска, предлага
ным образом на

им иметь еще одного ребенка, большую помощь может оказать определение состояния плода путем анализа клеток из амниотической жидкости.

**ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ,
ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ НЕ ЕДИНИЧНЫМИ ГЕНАМИ**

Situs viscerus inversus

Зеркальное расположение органов с декстракардией или без нее считается аутосомным рецессивным признаком. Однако имеется много спорадических случаев, и риск для sibсов неродственных супругов меньше $\frac{1}{4}$, вероятно, около $\frac{1}{15}$.

***Заячья губа (с волчьей пастью или без нее).
Волчья пасть как самостоятельный дефект***

На основании многочисленных и разнообразных данных обычно принято считать, что эти аномалии этиологически не связаны и являются полигенными по происхождению.

Заячья губа (с волчьей пастью или без нее)

Заячья губа и(или) волчья пасть (ЗГ/ВП) являются составной частью многих синдромов, определяемых единичными генами; они нередко встречаются при синдроме Дауна и при трисомиях по хромосомам 13—15 и 17—18. Известно также много комбинированных летальных врожденных аномалий, связанных с этими дефектами. Даже если заячья губа с волчьей пастью является единственной аномалией, смертность таких детей высока. Так как в хирургической клинике эти больные представляют популяцию выживших индивидуумов, частота других аномалий у них относительно ниже. Это следует помнить при анализе величин эмпирического риска, предлагаемых ниже, которые определены главным образом на основании клинического материала.

Из числа живых и мертворожденных детей, имеющих заячью губу с волчьей пастью, примерно у 20% эти дефекты являются единственными. Свыше половины детей с множественными дефектами рождаются мертвыми или умирают вскоре после рождения; смертность в первые месяцы жизни также, по-видимому, высока, поскольку в группе оперируемых по поводу этих дефектов всего у 1—2% обнаруживаются другие аномалии. Как среди тех, у которых этот дефект представляет собой изолированную аномалию, так и среди случаев комбинированных аномалий преобладают индивидуумы мужского пола (отношение примерно 2:1).

О риске для сибсов в этих случаях, связанных с высокой перинатальной смертностью, а также о частоте этого признака у родителей и у других родственников нам известно еще очень мало. Весьма вероятно, что приводимые ниже величины, основанные на анализе материала хирургических клиник, близки к действительности.

Большинство данных, которые использовались для расчетов величины риска, взяты из хирургических клиник, причем, будучи полученными из разных источников, они тем не менее хорошо согласуются. В табл. 6 приведены данные о частотах этого дефекта у родственников пробанда; приведены округленные средние значения, вычисленные по данным из разных источников; их можно использовать для оценки риска.

О различиях в степени тяжести этого дефекта в пределах одной семьи известно очень мало. В целом создается впечатление, что при слабо выраженном дефекте (например, только заячья губа) у пробанда столь же слабо выражен дефект и у родственников, однако полной корреляции в этом отношении не наблюдается. Есть некоторые данные о том, что при одностороннем дефекте у пробанда риск для сибсов меньше, чем при двустороннем.

Следует остановиться на некоторых моментах в связи с табл. 6.

1. В таблицу не включены случаи, которые принято считать моногенными (например, синдром ван-дер-Вуда), а также обусловленные хромосомными аномалиями.

Частота заячьей волчьей пасти

Потомки

Сибсы

Тетки, дяди, племянники и племянницы

Двоюродные сибсы

2. Если пробанд — муму, несколько выше бенно для потомства.

3. Возможна высокая частота, включающего врожденную заячью губу с волчьей пастью, с незаращением межпозвонковой дуги и заячьей губой и волчьей пастью.

Не наблюдается замечательного увеличения риска для сибсов.

Не наблюдается увеличения риска для сибсов.

Не наблюдается увеличения риска для сибсов.

Не наблюдается увеличения риска для сибсов.

Не наблюдается увеличения риска для сибсов.

Не наблюдается увеличения риска для сибсов.

Не наблюдается увеличения риска для сибсов.

Не наблюдается увеличения риска для сибсов.

Таблица 6

Частота заячьей губы с волчьей пастью и частота волчьей пасти у родственников пробандов

	Заячья губа с волчьей пастью	Волчья пасть
Потомки	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{15}$
Сибсы	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{50}$
Тетки, дяди, племянники и племянницы	$< \frac{1}{100}$	$< \frac{1}{100}$
Двоюродные сибсы	$< \frac{1}{200}$	$< \frac{1}{200}$

2. Если пробанд — женского пола, то риск, по-видимому, несколько выше для всех родственников и особенно для потомства.

3. Возможна высокая вероятность появления синдрома, включающего врожденные пороки сердца и заячью губу с волчьей пастью. Нам известны две пары сибсов с незаращением межпредсердной перегородки в сочетании с заячьей губой и волчьей пастью.

Не наблюдается заметного увеличения риска для потомства или для сибсов, следующих за пробандом при кровном родстве родителей. Нет никаких данных о значительном увеличении риска для сибсов после рождения одного пораженного ребенка при наличии пораженных среди других родственников, кроме родителей. Если пробанд является ребенком пораженного родителя, то риск для последующих сибсов значительно выше, по-видимому, около $\frac{1}{6}$. Если два пораженных сибса родились у непораженных родителей, риск для последующих сибсов будет около $\frac{1}{10}$. Следует считать, что после рождения трех пораженных сибсов риск очень высок (правда, таких данных очень мало); это относится также и к случаям рождения двух пораженных детей в семье, где поражен один из родителей.

Волчья пасть

Расщелина нёба (волчья пасть) при интактной губе варьирует от тяжелой формы до простого раздвоения язычка. Частота этого дефекта в 3—4 раза меньше частоты комбинированного дефекта ЗГ/ВП. Волчья пасть чаще встречается у женщин, чем у мужчин: это отмечается как у новорожденных, так и в возрасте, когда производятся операции. Высокая перинатальная смертность наблюдается и в тех случаях, когда волчья пасть является единственным дефектом. При сочетании с другими аномалиями смертность достигает 50%. Риск для родственников указан в табл. 6.

Если волчья пасть имеется у других родственников, но не у родителей и не у сибса, то риск для следующего сибса увеличивается примерно на 50%. Если у индивидуума с таким дефектом родился пораженный ребенок, то риск для следующего ребенка опять равен $\frac{1}{6}$, а если у непораженных родителей было двое пораженных детей, то риск, вероятно, выше $\frac{1}{5}$, однако отсутствие достаточного количества данных не позволяет подтвердить это заключение.

Наличие других дефектов у детей с волчьей пастью, по-видимому, существенно не влияет на риск для последующих сибсов, однако в таких случаях требуется известная осторожность; надо помнить о моногенных аномалиях, связанных с волчьей пастью. Большинство из них, в частности такие, как болезнь Пьера-Робина, вряд ли можно пропустить, но, например, синдром ван-дер-Вуда иногда остается нераспознанным.

Атрезии, свищи и дивертикулы пищеварительного тракта

Помимо атрезии пищевода, по-видимому, не существует других примеров семейного накопления случаев атрезии, свищей или дивертикулов пищеварительного тракта. Даже в случае атрезии пищевода описано всего несколько примеров поражения в одной семье двух или

АНОМАЛИИ

более сибсов; в
видимому, мень
кишки обычно об
нередко у одного
скольких местах.

Атрезия а

В этиологии та
кишки, и атрезия
лее общими нару
клоаки (о чем сви
генетических факт
ственна и величины
атрезия ануса, ког
закрыто эмбрионал
у мужчин, чем у же
пределение заболев
тезой Х-сцепленного
пробанд — женского
но риск для сибсов
чика, является высо
лить трудно, но, по-в
ду $\frac{1}{10}$ и $\frac{1}{20}$. После р
ков или на основании
зывающих на сцепле
рассчитывать, исходя

и грыжи п

Диафрагмальные г
верстия, хотя и относ
вания, обычно не об
семьи. Риск для следую

Эта болезнь обычно
ромом Дауна и часто
различают три ра

Болезнь

11*

более сибсов; риск для следующего сибса невелик, по-видимому, меньше $\frac{1}{100}$. Атрезия двенадцатиперстной кишки обычно обнаруживается при синдроме Дауна, и нередко у одного индивидуума бывает атрезия в нескольких местах.

Атрезия ануса и сужение прямой кишки

В этиологии таких поражений, как сужение прямой кишки, и атрезия ануса, или аномалий, связанных с более общими нарушениями дифференцировки первичной клоаки (о чем свидетельствует наличие свищей), роль генетических факторов, по-видимому, не столь существенна и величины риска для сибсов невелики. Простая атрезия ануса, когда выходное отверстие прямой кишки закрыто эмбриональной мембраной, чаще встречается у мужчин, чем у женщин; описано несколько семей, распределение заболевания в которых согласуется с гипотезой Х-сцепленного рецессивного наследования. Если пробанд — женского пола, риск, вероятно, очень низкий, но риск для сибсов после рождения пораженного мальчика, является высоким. Какова эта величина, определить трудно, но, по-видимому, оценка лежит где-то между $\frac{1}{10}$ и $\frac{1}{20}$. После рождения двух пораженных мальчиков или на основании других данных родословной, указывающих на сцепление с Х-хромосомой, риск следует рассчитывать, исходя из этой гипотезы.

Диафрагмальные грыжи и грыжи пищеводного отверстия

Диафрагмальные грыжи и грыжи пищеводного отверстия, хотя и относятся к достаточно частым заболеваниям, обычно не обнаруживаются у других членов семьи. Риск для следующего сибса очень мал.

Болезнь Гиршпрунга

Эта болезнь обычно обнаруживается у детей с синдромом Дауна и часто связана с другими нарушениями. Различают три разных типа этой болезни в зависимости

от длины так называемого аганглиозного сегмента: 1) с коротким аганглиозным сегментом, охватывающим прямую или сигмовидную кишку (этот тип составляет 82% случаев); 2) с длинным сегментом, когда нервные ганглии отсутствуют в большей части ободочной кишки (этот тип наблюдается в 17% случаев), и 3) с очень длинным сегментом, когда почти весь кишечник лишен нервных ганглиев (на долю этого типа приходится около 1% случаев). У сибсов, как правило, бывает один и тот же тип болезни.

Для данной аномалии характерно преимущественное поражение мужчин; это особенно относится к первому типу, где отношение числа мужчин к числу женщин достигает 4:1; в случаях второго типа оно равно 1,5:1. В случаях второго типа риск для сибсов мужского или женского пола составляет $\frac{1}{10}$ независимо от пола пробанда. При аномалии первого типа, если пробанд мужского пола, риск для следующего сибса мужского пола равен примерно $\frac{1}{20}$, а для сибса женского пола он гораздо меньше, вероятно $\frac{1}{100}$, так что в среднем риск для следующего сибса будет около $\frac{1}{40}$. К сожалению, у нас нет достаточного количества данных относительно риска для последующих сибсов в случае аномалии первого типа, когда пробанд женщина. Возможно, что в этом случае адекватным для сибсов любого пола будет риск, равный $\frac{1}{30} - \frac{1}{50}$. Пока накоплено мало сообщений о наличии болезни Гиршпрунга у родителей и детей, и за отсутствием надежной информации вероятный риск для потомства может быть принят таким же, как и для сибсов при спорадических случаях.

Гипертрофический пилоростеноз

Это заболевание принято считать врожденной аномалией, оно чаще встречается у мужчин; отношение числа мужчин к числу женщин составляет примерно 5:1. О том, что частота заболевания у сибсов пробанда по-

АНОМАЛИИ И

вышена, известно у потомства, то до тедта такие больные быть речи об обследовании (1969) провели для шими после этой ог основанная на их ма

Частоты пилорос

	братья
Мужчины	$\frac{4}{100}$
Женщины	$\frac{9}{100}$

Приведенные в та рассчитать наилучши ков пробандов.

Характер распреде совместим с гипотезой роятно, это еще один мер полигенного пред ным поражением инд саны случаи наличия ау томических изменений в ключения других авт в такой форме, котор суются с этими резуль

Случаи гипертрофич никающие у взрослых, логи от врожденной ф болевания в потомстве должен быть значитель пилоростенозе, однак ленную оценку по

вышена, известно давно, что же касается его частоты у потомства, то до введения в практику операции Рамштедта такие больные редко выживали и потому не могло быть речи об обследовании потомства. Картер и Эванс (1969) провели длительные наблюдения над выжившими после этой операции; ниже приводится таблица, основанная на их материале (табл. 7).

Таблица 7

Частоты пилоростеноза у родственников пробандов

	Частоты у перечисленных родственников			
	братья	сестры	сыновья	дочери
Мужчины	$\frac{4}{100}$	$\frac{3}{100}$	$\frac{6}{100}$	$\frac{2}{100}$
Женщины	$\frac{9}{100}$	$\frac{4}{100}$	$\frac{20}{100}$	$\frac{7}{100}$

Приведенные в таблице частоты дают возможность рассчитать наилучшие оценки риска для родственников пробандов.

Характер распределения признака в родословных несовместим с гипотезой моногенного наследования, и, вероятно, это еще один (возможно, самый лучший) пример полигенного предрасположения с преимущественным поражением индивидуумов мужского пола. Описаны случаи наличия у родственников характерных анатомических изменений без клинических проявлений. Заключение других авторов (если данные приводятся в такой форме, которая допускает сравнение) согласуются с этими результатами.

Случаи гипертрофического стеноза привратника, возникающие у взрослых, по-видимому, отличаются по этиологии от врожденной формы, но и для них описаны заболевания в потомстве. Реальный риск для потомства должен быть значительно ниже, чем при врожденном пилоростенозе, однако предлагать какую-либо определенную оценку пока преждевременно.

ДРУГИЕ АНОМАЛИИ И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Кишечный инфантилизм

Данные по частоте этого заболевания у сибсов и в потомстве таких больных собраны из нескольких источников. Проблема осложняется отсутствием ясности в наших представлениях о связи этого заболевания с синдромом нарушения всасывания, идиопатической стеатореей и идиопатической нетропической спру. Частота у сибсов и в потомстве в значительной мере зависит от диагностических критериев и оценивается от $\frac{1}{8}$ до $\frac{1}{40}$. Последняя цифра соответствует строгим диагностическим критериям. При этих условиях для окончательного ответа необходима консультация с врачом-специалистом.

Острая кишечная непроходимость у детей

Сообщалось о нескольких случаях этого заболевания у сибсов пробандов, однако они недостаточно исследованы. Многочисленные данные свидетельствуют о гетерогенности заболевания как по этиологии, так и по локализации. Мак-Магон (1955) на основании обширных собственных исследований считает, что риск для сибсов, рождающихся после пробанда, равен около $\frac{1}{40}$.

Язвенный колит

Многочисленные данные позволяют заключить, что у близких родственников пробандов (первая степень родства) язвенный колит развивается с частотой $\frac{1}{100}$. Если пробанд ребенок, то риск выше, вероятно, порядка $\frac{1}{50}$.

Терминальный илеит (болезнь Крона)

Частоты у сибсов, по-видимому, выше, чем можно было бы ожидать на основе простой случайности, но риск, вероятно, невелик, менее $\frac{1}{100}$. Язвенный колит и терминальный илеит отмечены у родственников.

АНОМАЛИИ

Почти нет д
сибсов пробандов
тому, исключител

Поли

В большинстве
проявляющимся т
симптомам которо

Гепатит новорож

Существуют ра
ференцированные
которых наследует
Если удастся иск
торы, то при оцeni
из гипотезы рецесс

Врож

Это заболевание
системе воротной
тухи, вероятно, пре
кистозного фиброза
аутосомно-рецессив
исходить при оцeнке

6

Ювен

Каким бы ни б
которое считают от
с аутоиммунным
данные свидетельств
чаев. На основании
но предположить

Атрезия желчных путей

Почти нет данных о случаях этого заболевания у сибсов пробандов; если они и встречаются, то, по-видимому, исключительно редко.

Поликистозная болезнь печени

В большинстве случаев эта аномалия связана с рано проявляющимся типом поликистозной болезни почек, по симптомам которой она и выявляется (гл. XVI).

Гепатит новорожденных (гигантоклеточный гепатит)

Существуют разнообразные, еще не полностью дифференцированные типы гепатита новорожденных, часть которых наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Если удастся исключить внешние этиологические факторы, то при оценке риска для сибсов следует исходить из гипотезы рецессивного наследования.

Врожденный фиброз печени

Это заболевание, сопровождающееся гипертонией в системе воротной вены и гепатомегалией, но без желтухи, вероятно, представляет собой часть более общего кистозного фиброза. Имеющиеся данные указывают на аутосомно-рецессивное наследование; из этого и следует исходить при оценке риска для сибсов.

Ювенильный цирроз печени

Каким бы ни было объяснение этого заболевания, которое считают последствием вирусного гепатита с аутоиммунным ответом (или без него), имеющиеся данные свидетельствуют о семейном накоплении случаев. На основании хотя и малочисленных данных можно предположить риск для сибсов равным $\frac{1}{10}$.

ЛИТЕРАТУРА

The Genetics of Gastro-Intestinal Disorders by R. B. McConnell, Oxford University Press (1966).

Заячья губа и волчья пасть

Curtis E. J., Fraser F. C., Warburton D. (1961). Congenital cleft lip and palate. Risk figures for counselling, Amer. J. Dis. Child., 102, 853—857.

Fogh-Anderson P. (1942). The inheritance of hare lip and cleft palate, Opera ex Dom. biol. hum. hered., Kbh., 4, 1—266. Ejnar Munksgaard.

Wolf C. M., Wolf R. M., Broadbent T. R. (1963). A genetic study of cleft lip and palate in Utah., Amer. J. hum. Genet., 15, 209—215.

Болезнь Гиршпрунга

Bodian M., Carter C. O. (1963). A Family Study of Hirschsprung's Disease, Ann. hum. Genet. (Lond.), 26, 261—277.

Пилоростеноз

Carter C. O., Evans K. A. (1969). Inheritance of pyloric stenosis, J. med. Genet., 6, 233—254.

Острая кишечная непроходимость у детей

McMahon B. (1955). Data on the etiology of acute intussusception in childhood, Amer. J. hum. Genet., 7, 430—438.

АНОМАЛИИ

Во многих случаях
жением различных
структуры, форм
Однако одиночные
вающие только
редки.

Большинство
так и одиночные
ную группу. В
мультифакторной
в других случаях
аномалий мочеп
скими проявления
мосомными аном
и синдром Терне

Существует
ванием по ауто
наблюдается аг
вождающаяся аг
тракта, чаще в
Встречаются ко
незии брюшных
нако в этих с
торной.

Одиночные

Подковообраз
почки или толь
ника, аномальна
пузырь, незаращ

ГЛАВА XVI

АНОМАЛИИ И БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Во многих случаях множественных аномалий с поражением различных систем вовлеченными оказываются и структуры, формирующиеся из уrogenитального валика. Однако одиночные и множественные аномалии, затрагивающие только мочеполовую систему, также далеко не редки.

Большинство этих нарушений, как множественных, так и одиночных, составляют этиологически гетерогенную группу. В некоторых случаях этиология бывает мультифакторной с участием факторов внешней среды, в других случаях она монофакторная. Небольшая часть аномалий мочеполовой системы с типичными клиническими проявлениями обусловлена специфическими хромосомными аномалиями; таковы, например, трисомия-Е и синдром Тернера.

Существует один специфический синдром с наследованием по аутосомно-рецессивному типу, при котором наблюдается агенезия мышц брюшной стенки, сопровождающаяся разнообразными аномалиями мочевого тракта, чаще всего гидронефрозом и гидроуретером. Встречаются комбинации дефекта нервной трубки, агенезии брюшных мышц и аномалии мочевых путей, однако в этих случаях этиология не бывает монофакторной.

Одиночные аномалии мочевой системы

Подковообразная почка, отсутствие почки, удвоение почки или только почечной лоханки и (или) мочеточника, аномальная имплантация мочеточника в мочевой пузырь, незаращение мочевого хода, а также тазовая

почка, простая аплазия почки и врожденный гидронефроз (при котором причина закупорки неизвестна) — все эти аномалии довольно редки; время от времени появляются сообщения о таких случаях у сибсов, однако нет никаких данных о том, что они определяются единичным геном или хромосомной аномалией. В спорадическом случае такой аномалии риск для последующих сибсов, по-видимому, надо принять равным $\frac{1}{50}$.

Кистозное заболевание почек

При аутопсии в почках часто обнаруживают одну или несколько кист, однако присутствие их ничем не проявлялось клинически. Каких бы то ни было данных о роли генетического компонента в этиологии этих кист не имеется. При аутопсии иногда обнаруживается односторонняя кистозная болезнь, которая встречается у новорожденных и у маленьких детей. Она представляет собой, по-видимому, результат кистозной дегенерации аномальной почки. И в этом случае мало данных в пользу выраженного генетического компонента.

Двусторонние множественные кисты в почках принято связывать с незаращением первичных протоков в эмбриогенезе выделительной системы, однако единого мнения по поводу патогенеза таких кист пока не сложилось. Несомненно, что патогенез и патоморфология этих случаев гетерогенны. Тем не менее для удобства принято делить их на две группы — по возрасту проявления первых симптомов болезни. К первой группе относятся те случаи, в которых грубые изменения функции почек или их размера приводят к тому, что аномалия обнаруживается при рождении или в первые недели жизни. Ко второй группе относятся случаи, при которых клинические симптомы появляются в старшем детском возрасте или у молодых взрослых.

Врожденная поликистозная болезнь почек

Описаны случаи сочетания врожденной поликистозной болезни почек с гидронефрозом, врожденным пороком сердца и полидактилией, причем все четыре анома-

АНОМАЛИИ И ВО
ли встречались у
врожденная полики
собой изолированную

чаев одновременно и
гих органов, в частн
гают гигантских раз
с ранним проявлени
ной частотой. По воп
заболевания у сибсов
аутосомно-рецессивно
ния. По-видимому, в
ных органах такое на
мнений, из чего и сл

Двусторонняя
проявляющаяся
или у

В этих случаях мн
ше по размеру и могу
на протяжении всей
проводятся гемату
или почечной недостат
полового созревания.
раст проявления болез
По всей видимости, во
носит характер аутос
пенетрантности (на кл
кой-то мере от степени
При оценке риска
минантного наследова
мощью пиелографии мо

Аплазия и
Агенезия почек мож
и двусторонней; пора
имеются сообщения о
Двусторонняя агенез
олигогидрамнионе

лии встречались у трех сибсов в одной семье. Чаще врожденная поликистозная болезнь почек представляет собой изолированную аномалию, однако в $\frac{1}{3}$ всех случаев одновременно имеются множественные кисты других органов, в частности печени. Иногда кисты достигают гигантских размеров. Эти врожденные аномалии с ранним проявлением характеризуются высокой семейной частотой. По вопросу о том, в какой мере частота заболевания у сибсов пробандов соответствует гипотезе аутосомно-рецессивного наследования, нет единого мнения. По-видимому, в случаях множественных кист в разных органах такое наследование почти не вызывает сомнений, из чего и следует исходить при оценке риска.

***Двусторонняя поликистозная болезнь,
проявляющаяся в позднем детском возрасте
или у молодых взрослых***

В этих случаях множественные кисты обычно меньше по размеру и могут не вызывать никаких симптомов на протяжении всей жизни. Однако многие из них сопровождаются гематурией, инфекцией мочевых путей или почечной недостаточностью и проявляются в период полового созревания. У пораженных родственников возраст проявления болезни варьирует относительно мало. По всей видимости, во всех этих случаях наследование носит характер аутосомно-доминантного, а отсутствие пенетрантности (на клиническом уровне) зависит в какой-то мере от степени повреждения почки.

При оценке риска следует исходить из гипотезы доминантного наследования. Важно помнить, что с помощью пиелографии можно выявить гетерозиготность.

Аплазия или гипоплазия почки

Агенезия почек может быть как односторонней, так и двусторонней; поражение обычно спорадическое, хотя имеются сообщения о случаях такой аномалии у сибсов. Двусторонняя агенезия почек обычно развивается при олигогидрамнионе или даже ангидрамнионе; у ребенка

с такой аномалией часто бывает характерное лицо с низко посаженными большими ушами, плоским и широким носом; иногда же наблюдается выраженная глазничная бороздка («лицо Поттера»). Поражение чаще встречается у мужчин; оно иногда сопровождается аномалиями других органов. Односторонняя агенезия почки с одинаковой частотой встречается у обоих полов и в 50% случаев связана с множественными аномалиями и с отсутствием всего или части мочеполового тракта. Гипоплазия одной почки встречается довольно часто. В большинстве случаев эктопий обычно имеет место и гипоплазия. Иногда функциональная паренхима почки бывает почти полностью замещена мелкими кистами. Случаи двусторонней гипоплазии почек, не приводящей к летальному исходу, очень редки; в таких случаях наблюдается выраженное замедление роста и умственная отсталость. Риск для sibсов в спорадическом случае любой формы должен быть около $\frac{1}{50}$; если поражены два sibса, риск значительно увеличивается.

Нефротические синдромы

Существуют две обособленные формы. Одна из них — генетически обусловленная, поражает детей младшего возраста; что касается другой формы, которая является спорадической и возникает у детей старшего возраста, то никаких данных о ее семейном характере нет. Врожденная форма наследуется как аутосомный рецессивный признак, причем каких-либо изменений, которые можно было бы признать патогномичными, в почках не обнаруживается. Нарушения процессов фильтрации и реабсорбции в канальцах, а также оба типа несахарного диабета рассматриваются в гл. XIX.

Наследственный нефрит и глухота, связанная с поражением слухового нерва

О существовании семей с высокой частотой нефрита известно давно. Сравнительно недавно было установлено, что во многих таких семьях нефрит сопровождается

АНОМАЛИИ
глухотой и встре
ского проявления
в таких случаях
та — гематурия, т
почечной патологи
Неясно также, в к
наследственным не
во всех этих случ
тип наследования,
риска, хотя есть не
признака — пораже
в среднем больше
раженным (см. такж

Почеч

Образующиеся в
оксалата кальция, ц
или фосфатов. У
встречается чаще, ч
оксалатные камни; о
ных выведение оксала
мы. Создается впечат
у близких родственни
ляции в целом. Одн
Описаны отдельные с
зававшей почечнокамен
которые приводят к пр
точности и смерти от
дуются как рецессивны
ной формой цистинури
стиновые камни (см. гл.

АНОМАЛИИ ПОЛО
Гипоспадия — различ
тельно часто — 3 случ
составляют случай
ае случаев зат

глухотой и встречаются случаи глухоты без клинического проявления нефрита (синдром Альпорта). Хотя в таких случаях отмечается типичный симптом нефрита — гематурия, тем не менее по вопросу о характере почечной патологии в таких семьях единого мнения нет. Неясно также, в какой мере членам семьи, пораженным наследственным нефритом, угрожает глухота. Однако во всех этих случаях отмечен аутосомно-доминантный тип наследования, из чего и следует исходить при оценке риска, хотя есть некоторые отклонения в расщеплении признака — поражено меньше мужчин, чем женщин — в среднем больше половины потомства оказывается пораженным (см. также гл. XII).

Почечнокаменная болезнь

Образующиеся в почках камни могут состоять из оксалата кальция, цистина, уратов и мочевой кислоты или фосфатов. У мужчин почечнокаменная болезнь встречается чаще, чем у женщин. Чаще образуются оксалатные камни; однако у большинства таких больных выведение оксалатов с мочой не отличается от нормы. Создается впечатление, что частота заболевания у близких родственников пробандов выше, чем в популяции в целом. Однако риск, по-видимому, невелик. Описаны отдельные случаи первичной оксалурии, вызвавшей почечнокаменную болезнь и нефрокальциноз, которые приводят к прогрессирующей почечной недостаточности и смерти от уремии. Это заболевание наследуется как рецессивный признак. У больных с рецессивной формой цистинурии, как правило, образуются цистиновые камни (см. гл. XIX).

АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У МУЖЧИН

Гипоспадия

Гипоспадия различной степени встречается сравнительно часто — 3 случая на 1000 мужчин. Большинство составляют случаи гипоспадии головки, в меньшем числе случаев затронута уретра полового члена; тяжелая

члено-мошоночная гипоспадия встречается очень редко. При члено-мошоночной форме половой член недоразвит, а уретра открывается у его основания. В тех случаях, когда яички не пальпируются, а мошонка имеет расщелину, гениталии напоминают женские. В таких случаях необходимо провести кариологическое исследование, даже если открытого влагалищного отверстия нет. При обследовании родственников таких пробандов гипоспадия обнаружена у $\frac{1}{10}$ сибсов мужского пола; в потомстве эта доля меньше. Эту величину можно использовать при оценке риска. Степень выраженности аномалии у пораженных родственников не обязательно такая же, так что родителям, обратившимся за советом, надо объяснить, что если у сибса будет тот же дефект, то он может быть выражен как в большей, так и в меньшей степени.

Гипоспадия часто встречается в сочетании с множественными аномалиями; в таких случаях риск для сибсов определяется по общей картине болезни. Гипоспадия, связанная с гипогонадизмом, будет рассмотрена ниже. Следует помнить, что гипоспадия может быть также частью синдрома гиперплазии надпочечников (синдром Смита — Лемли — Опитца). При липоидной гиперплазии надпочечников встречаются тяжелые формы гипоспадии или недоразвитие мужских половых органов.

Эписпадии

Эписпадия — аномалия, при которой мочеиспускательный канал открывается на верхней поверхности полового члена, встречается реже, чем гипоспадия. Более тяжелая степень выражается в полном незаращении мочеиспускательного канала и передней стенки мочевого пузыря, т. е. эписпадия сочетается с эктопией пузыря. Простая эписпадия и эктопия пузыря были описаны у идентичных близнецов мужского пола. Однако риск для следующего сибса мужского пола должен быть низким — возможно, около $\frac{1}{50}$.

АНОМАЛИИ

Другие

Мы не
о накоплении
различной сте
ние полового
сужения моче
щиеся данные
бывает поража
сибсов в спора

АНОМА

Сращение м
расте может
андрогенизации
в виде изолир
встречается у
жет не быть
у близнецов и
описано у сест
дия клитора
у женщин, но в
При всех
чины их не из
и, как обычно
ной $\frac{1}{50}$.

Диагноз дв
гинекологическ
ражена слабо,
можно и не об
малая часто со
скательного ка
рей таких жен
ку и (или) ка

Другие аномалии мужских половых органов

Мы не располагаем многочисленными данными о накоплении в семьях таких аномалий, как крипторхизм различной степени, врожденная водянка яичка, удвоение полового члена и яичек, макропенис и врожденные сужения мочеиспускательного канала. Однако все имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, хотя иногда бывает поражено более одного сибса в семье, риск для сибсов в спорадическом случае должен быть низким.

АНОМАЛИИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Наружные половые органы

Сращение малых срамных губ в раннем детском возрасте может быть вызвано экзогенной или эндогенной андрогенизацией, а в детском возрасте — инфекцией; в виде изолированной аномалии сращение малых губ встречается у девочек старшего возраста, у которых может не быть других аномалий. Поражение описано у близнецов и у сибсов. Заращение девственной плевы описано у сестер, а также у матерей и дочерей. Эписпадия клитора и эктопия мочевого пузыря описаны и у женщин, но встречаются очень редко.

При всех трех упомянутых аномалиях, когда причины их не известны, величина риска для сибсов мала и, как обычно в таких ситуациях, принимается равной $\frac{1}{50}$.

Внутренние половые органы

Двурогая матка

Диагноз двурогой матки иногда устанавливают при гинекологическом обследовании, но если аномалия выражена слабо, то при бимануальном обследовании ее можно и не обнаружить. Следует помнить, что эта аномалия часто сочетается с аномалиями почек, мочеиспускательного канала или мочевого пузыря и что у дочерей таких женщин иногда обнаруживают двурогую матку и (или) какие-нибудь аномалии мочевых путей.

Отсутствие влагалища и (или) матки

Полная агенезия влагалища встречается редко и сообщений о семейных случаях очень мало. Для большинства таких случаев характерен нормальный комплекс половых хромосом (XX). Риск для сибсов в спорадических случаях должен быть порядка $\frac{1}{50}$, но если в родословной уже были подобные случаи, то риск должен быть по крайней мере $\frac{1}{10}$.

Недоразвитие влагалища, когда оно представлено небольшим углублением, может быть частью синдрома тестикулярной феминизации (рассматривается ниже); при такой аномалии матка обычно отсутствует; большая часть случаев являются спорадическими. Если эта аномалия не сопровождается тестикулярной феминизацией, то риск для сибсов женского пола невелик. Синдром отсутствия влагалища при наличии матки проявляется болями в животе и увеличением матки вследствие накопления менструальной жидкости; все описанные случаи являются спорадическими.

Отсутствие яичника или фаллопиевой трубы бывает связано с однорогой маткой, которая в сущности представляет собой разновидность двурогой матки. Дисплазия и дисгенезия яичников рассматриваются ниже.

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ТИП НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

В ряде случаев при рождении ребенка с аномалией наружных половых органов приходится безотлагательно решать вопрос о принадлежности его к тому или другому полу. Поспешные заключения и решения могут иметь самые печальные прямые и отдаленные последствия; нужно сразу же объяснить родителям, что необходимо тщательное обследование, которое требует времени. Ни в коем случае не следует преждевременно высказывать предположений по данному поводу. Желательно, чтобы до завершения необходимого обследования с родителями контактировал только один врач.

Тщательно собранов на ранней стадии различия адренальных гормонов в сыворотке. плазии коры надпочечников ауто-рецессивная, а у мужчин в этих случаях труднее. Определенного. при наличии в семье у девочки, умершей

Кариологическое исследование половых хромосом димо во всех случаях. чение клитора (которое впоследствии нормализуется при членомошоночии).

При истинном гермафродитизме, когда в гонадах присутствуют наружные половые органы, степень дезорганизации клоаки. В большинстве случаев (около 80%) преобладает женский тип.

В большинстве случаев комбинация клитора с монохизмом встречается много семей с сибсов, относящихся к типу XY или XX. а для XX-типа — около 10%.

Следует, однако, отметить, что грубого нарушения не относятся к истинному гермафродитизму.

Тщательно собранный анамнез позволяет исключить вирилизм, вызванный применением андрогенных гормонов на ранней стадии беременности. Важно исключить различные аденогенитальные синдромы; для этого определяют содержание кетостероидов в моче и электролитов в сыворотке. При редкой форме липоидной гиперплазии коры надпочечников (которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу) у женщин наблюдается вирилизация, а у мужчин тяжелые формы гипоспадии; в этих случаях трудно бывает выяснить пол новорожденного. Определенные подозрения должны возникнуть при наличии в семейном анамнезе случая вирилизма у девочки, умершей в раннем детстве.

Кариологическое исследование с определением комплекса половых хромосом и числа телец Барра необходимо во всех случаях, даже если имеется только увеличение клитора (которое нередко встречается у девочек, впоследствии нормально развивающихся), а особенно при члено-мошоночных гипоспадиях.

При истинном гермафродитизме, т. е. в тех случаях, когда в гонадах присутствуют ткани яичника и яичка, наружные половые органы варьируют от близких к мужским до почти нормальных женских через многочисленные промежуточные формы, отражающие различную степень дезорганизации структур, развивающихся из клоаки. В большинстве случаев истинного гермафродитизма (около 80%) комплекс половых хромосом соответствует женскому (XX); иногда встречается мозаицизм по половым хромосомам, причем описаны различные комбинации клеточных линий; в небольшом числе случаев выявляется комплекс XY. Эти случаи и случаи с мозаицизмом являются спорадическими, однако описано много семей с истинным гермафродитизмом у двух сибсов, относящимся к XX-типу. Поэтому величина риска для последующих сибсов при истинном гермафродитизме XY-типа или мозаичного типа должна быть мала, а для XX-типа — около $\frac{1}{10}$.

Следует, однако, помнить, что большинство случаев грубого нарушения структур, развивающихся из клоаки, не относятся к истинному гермафродитизму. Большая

часть таких случаев относится к полигенным; внутренние половые органы у таких женщин соответствуют хромосомному полу, а наружные половые органы аномальны. В случаях грубого нарушения дифференцировки структур, развивающихся из клоаки (с поражением мочевых путей или без него), если истинный гермафродитизм удастся исключить, величину риска для следующих sibсов можно принять примерно равной $\frac{1}{50}$.

ГИПОГОНАДИЗМ У МУЖЧИН

Гипогонадизм у мужчин часто обнаруживается как часть какого-нибудь синдрома, и поэтому таких больных необходимо тщательно обследовать. Хотя таких синдромов описано много, тип наследования известен лишь для некоторых из них. Наиболее распространенная форма мужского гипогонадизма является частью синдрома Клейнфельтера, для которого характерны высокий рост и евнухоидное телосложение. У таких пораженных отмечается некоторая степень гинекомастии, оволосение по женскому типу, маленькие яички и, как правило, азооспермия. У многих таких больных удается обнаружить хроматиновые тельца; комплекс половых хромосом обычно XXУ, но встречаются и другие случаи (ХУ/XXУ, XXXУ и т. д.). Уровень интеллекта при синдроме Клейнфельтера, как правило, понижен. Если синдром случайно не выявляется при массовом кариологическом обследовании новорожденных, то он остается нераспознанным до наступления периода полового созревания, так как не проявляется ничем, кроме незначительного отставания в умственном развитии. У взрослых людей этот синдром иногда диагностируют в клиниках, куда обращаются по поводу бесплодия.

Однако у многих индивидуумов с характерными признаками синдрома Клейнфельтера никакой хромосомной аномалии не обнаруживается. Следует подчеркнуть, что в любом случае при подозрении на этот синдром необходимо провести хромосомный анализ. Описаны случаи сочетания синдрома Дауна с синдромом Клейнфельтера, а также случаи трисомии-21 у одного из sibсов пробан-

АНОМАЛИИ И БОЛ

да с синдромом Клейнфельтера обнаружен синдром Клейнфельтера сибса с анеуплоидией, такая же, как и у пробанда-21 (гл. VIII).

Дель-Кастилло описывает азооспермию и уменьшение количества сперматозоидов в моче и мужским кариотипом, но отличить от синдрома Клейнфельтера гистологического исследования роли генетических факторов нет.

Гипогонадизм
как часть то

Описано несколько случаев гипогонадизма у мужчин с нормальным кариотипом. Обнаруживается гипогонадизм при наследовании этих синдромов по рецессивному типу. При оценке риска рождения ребенка с синдромом Клейнфельтера у гипогонадичных мужчин уровень тестостерона понижен. У женщин с синдромом Клейнфельтера полная азооспермия и гинекомастия. При этом синдроме, гистологическое исследование яичек, которое наблюдается для диагноза, показывает для гипогонадизма высокие уровни тестостерона.

Для синдрома Прадера-Вилли, умственная отсталость, часто сахарный диабет, преобладающее большинство больных, хотя описаны случаи, когда у них наблюдаются сибсы.

да с синдромом Клейнфельтера. Если у индивидуума обнаружен синдром Клейнфельтера, вероятность рождения сибса с анеуплоидным набором хромосом, по-видимому, такая же, как и после рождения ребенка с трисомией-21 (гл. VIII).

Дель-Кастилло описал синдром, при котором азооспермия и уменьшение размера яичек сочетались с нормальным или повышенным уровнем гонадотропинов в моче и мужским кариотипом (XY). Этот синдром можно отличить от синдрома Клейнфельтера с помощью гистологического исследования яичек. Никаких данных о роли генетических факторов в этиологии этого синдрома нет.

Гипогонадизм у мужчин как часть того или иного синдрома

Описано несколько синдромов, при которых у мужчин с нормальным комплексом половых хромосом (XY) обнаруживается гипогонадизм и другие аномалии, причем наследование этих синдромов происходит по X-сцепленному рецессивному типу. Из этой гипотезы и следует исходить при оценке риска для следующих синдромов.

При синдроме Кальмана гипогонадизм связан с аносмией; уровень гонадотропинов в моче у таких мужчин понижен. У женщин-носителей отмечается частичная или полная аносмия. Синдром Рейфенштейна представляет собой сочетание гипоспадии, гипогонадизма и гинекомастии; гистологические изменения в яичках при этом синдроме в какой-то мере сходны с теми, которые наблюдаются при синдроме Клейнфельтера; решающим для диагноза являются XY-кариотип и особенности родословной; у пораженных индивидуумов отмечается высокий уровень гонадотропинов в моче.

Для синдрома Прадера — Вилли характерны гипотония, умственная отсталость, ожирение, низкий рост и часто сахарный диабет; чаще поражаются мужчины. Преобладающее большинство случаев являются спорадическими, хотя описаны пораженные сибсы. Риск для последующих сибсов пробанда должен быть минимальным.

АНОМАЛИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ЖЕНЩИН

Синдром Тернера

Низкий рост, инфантилизм, недоразвитие гонад и сопутствующие врожденные аномалии — четыре основных признака синдрома Тернера (фиг. 24). Иногда синдром распознается в детском возрасте по характерному лимфостазу на ногах или по другим «признакам Тернера», а иногда в предпубертатном возрасте по отставанию в физическом и умственном развитии. Наконец, иногда диагноз ставится при анализе причин первичной аменореи. У большинства таких больных гонады замещены полосками фиброзной ткани, но имеются данные о том, что при рождении в яичниках можно обнаружить отдельные фолликулы. Для синдрома Тернера типичен 45-хромосомный набор с одной X-хромосомой, однако описаны и другие кариотипы, связанные с отдельными чертами синдрома Тернера или его разновидностей (Фергюссон-Смит, 1965); в кариотипе таких больных были обнаружены изохромосомы по длинному плечу и делеции короткого плеча X-хромосомы, а также кольцевые X-хромосомы. Известны различные типы мозаицизма с клеточными линиями XO.

Как сказано в гл. VIII, каков бы ни был хромосомный механизм синдрома Тернера, риск для сибсов является низким. Независимо от характера хромосомной аномалии женщины с выраженными признаками синдрома Тернера, как правило, бесплодны.

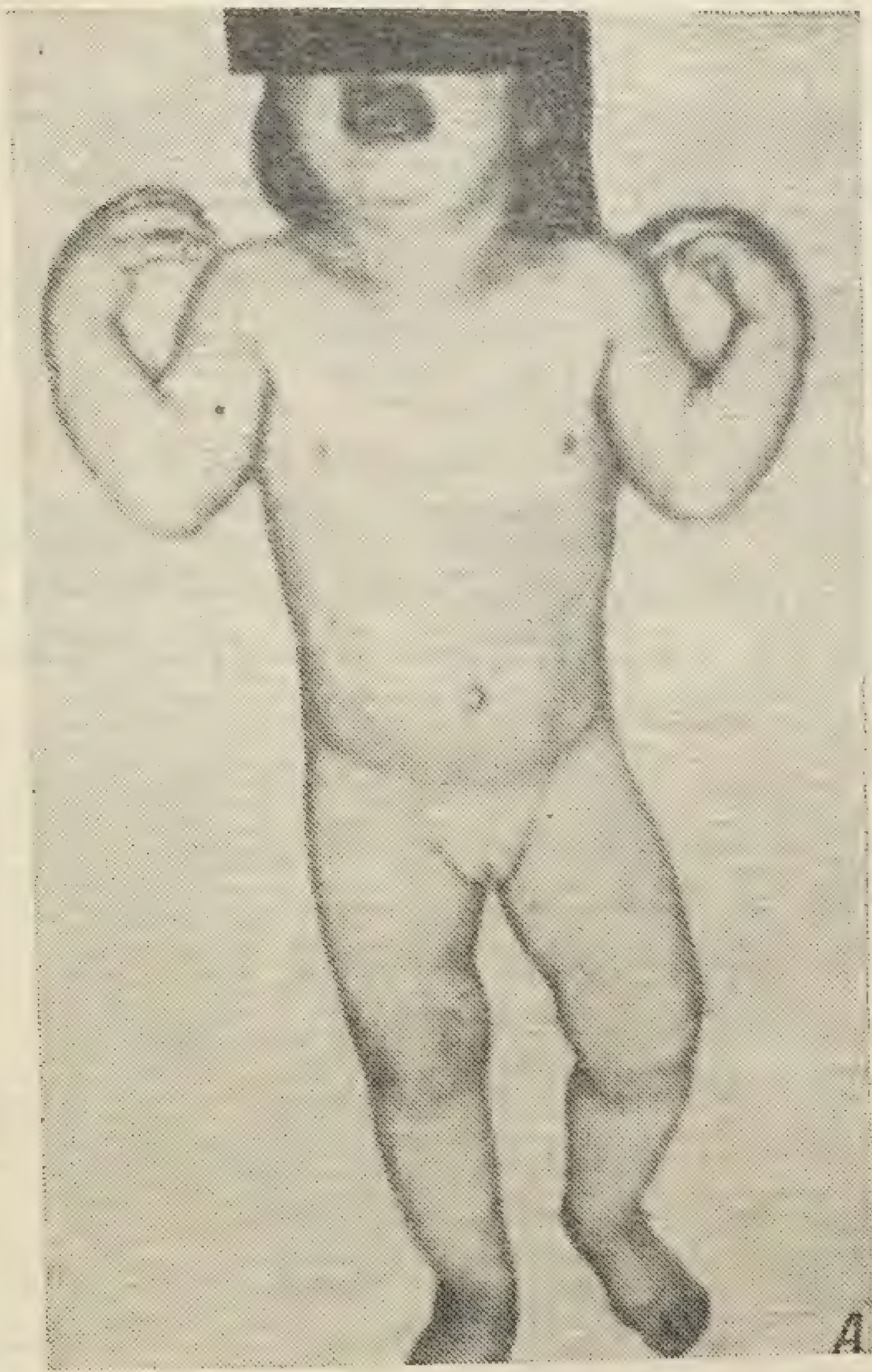
Женщины с комплексом половых хромосом XY

В большинстве случаев комплекса XY у женщин речь идет о синдроме тестикулярной феминизации. У некоторых обнаруживаются рудиментарные гонады, которые, напоминают яички; у других вместо гонад удается выявить полоски фиброзной ткани. В нескольких случаях сочетания комплекса XY с женским фенотипом имел место истинный гермафродитизм.

Тестикулярная феминизация

Полная форма этого синдрома характеризуется тем, что у женщины с комплексом XY в период полового со-

А. 18-месячная девочка



Фиг. 24. Синдром Тернера.

А. 18-месячная девочка с короткой шеей. Б. Отек ног, наблюдающийся с самого рождения.

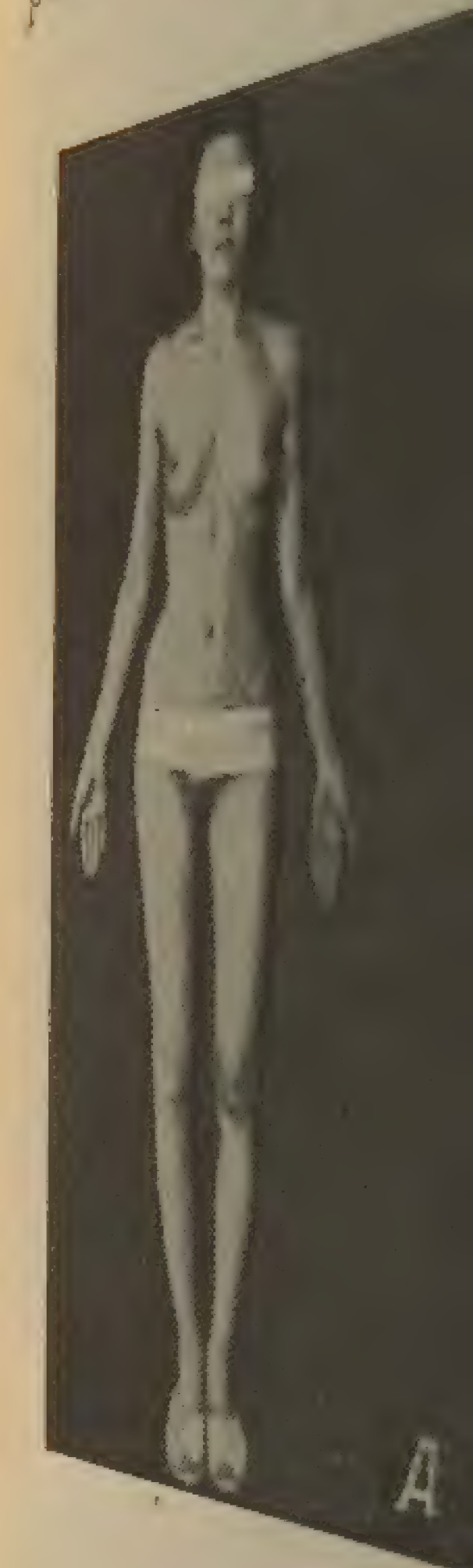
зревания происходит полная феминизация. Волосистой покров на теле скудный или отсутствует. У пораженных обычно обнаруживается короткое, слепо заканчивающееся влагалище и рудиментарная матка (иногда матка вовсе отсутствует); гонады, как правило, представлены яичками, в которых сперматогонии редки или отсутствуют, хотя ранние стадии сперматогенеза иногда наблюдаются. Диагноз данного синдрома ставится иногда в детстве, когда при операции по поводу грыжи в паховых каналах обнаруживаются яички, а иногда при анализе причин первичной аменореи. Описана «неполная» форма, при которой имеется увеличенный клитор и слабо выраженная маскулинизация. И полная и неполная формы наследуются как Х-сцепленный рецессивный признак (или ограниченный полом аутосомный доминантный); из этого и следует исходить при оценке риска. Если поражено несколько родственников, то среди них встречаются индивидуумы с той и другой формой синдрома. Большинство этих случаев являются спорадическими, как этого и следовало ожидать, поскольку речь идет об аномалии, ведущей к бесплодию.

Другие виды поражений у женщин с комплексом половых хромосом ХУ

Как указывалось выше, характерной чертой синдрома тестикулярной феминизации является отсутствие матки. Почти во всех других случаях «ХУ-женщины» имеют влагалище и матку, хотя иногда и недоразвитые (фиг. 25).

Для *первой* группы характерно отсутствие каких бы то ни было признаков маскулинизации до или после половой зрелости; однако не происходит и полной феминизации — вторичные половые признаки недоразвиты. В таких случаях обычно наблюдается первичная аменорея, а при лапаротомии обнаруживаются фиброзные полоски на месте гонад. Поражение описано у сибсов, но в большинстве случаев является спорадическим. Риск для сибсов в спорадических случаях должен быть низким, однако если рождается второй пораженный сибс, то величина риска значительно увеличивается.

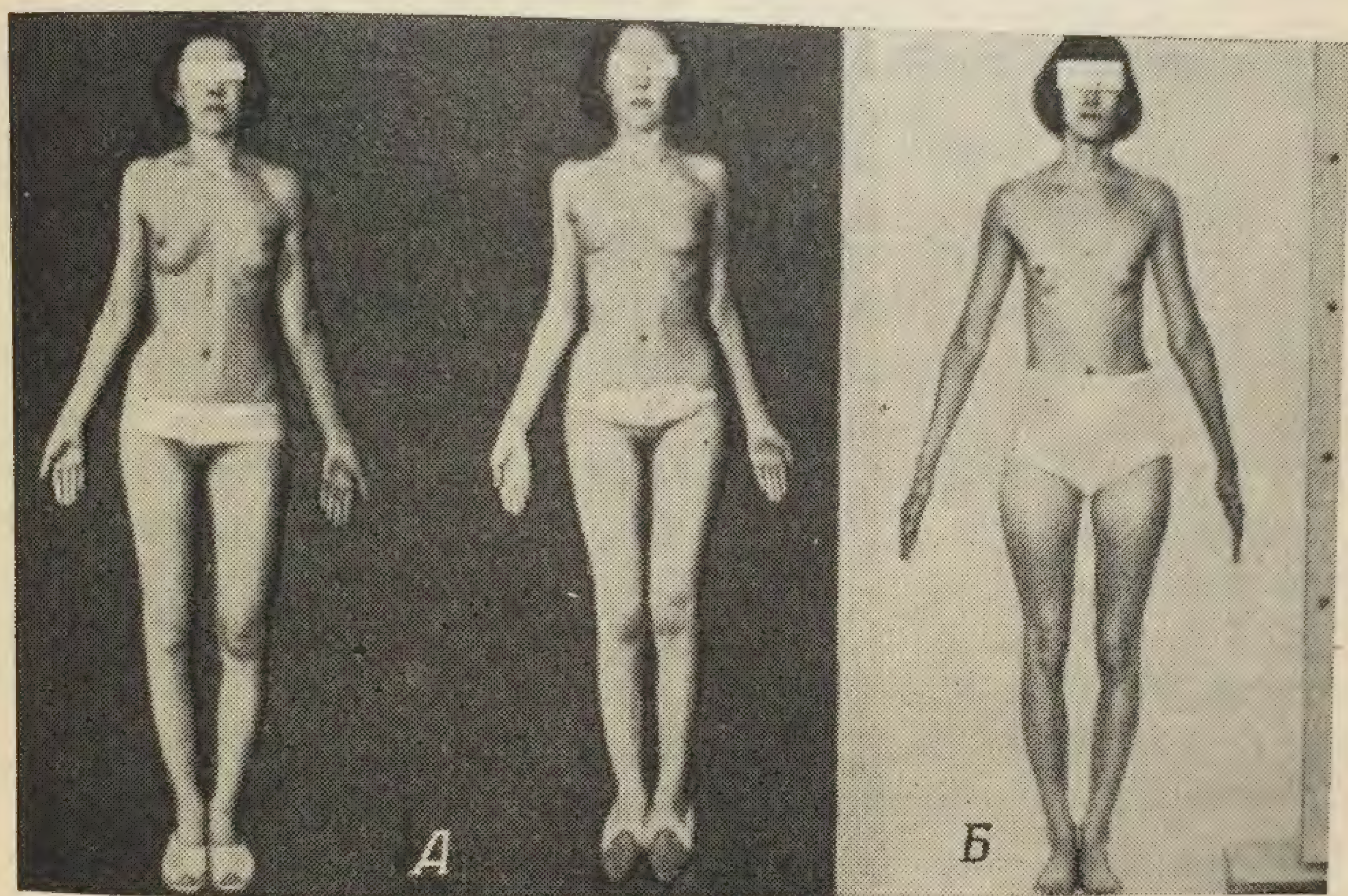
Для *второй* группы характерна маскулинизация при половом созревании. Не установлено, всегда ли клитор



Фиг. 25. Тр. А. Дизиготные сестры-близнецы. Обратите внимание на женские черты. У этих женщин почти нет признаков маскулинизации; обнаружены недоразвитые молочные железы по мужскому типу; влагалище обнаружено дисгерминомой.

Большая часть случаев, но описаны семь случаев о Х-сцепленном наследовании. Грант, Паг и А. описано относительно редко относятся к Х-сцепленному типу. Для сибсов в спорадических случаях предполагается Х-сцепленное наследование.

бывает увеличен до половой зрелости. В таких случаях гонады могут быть представлены рудиментарными яичками, не так хорошо дифференцированными, как при тестикулярной феминизации. Отмечается высокая вероятность злокачественного перерождения гонад.



Фиг. 25. Три женщины с комплексом ХУ.

А. Дизиготные сестры-близнецы с типичной тестикулярной феминизацией; обратите внимание на женский габитус, на степень развития молочных желез; у этих женщин почти нет волос на теле, матка отсутствует, влагалище заканчивается слепо; обнаружены яички. Б. Девушка с мужским габитусом, с недоразвитыми молочными железами, гирсутизмом и ранним облысением по мужскому типу; влагалище, матка и фаллопиевы трубы нормальные; обнаружена дисгерминома, возникшая из клеточных скоплений в фиброзной ткани широкой связки.

Большая часть всех случаев являются спорадическими, но описаны семьи, родословные которых наводят на мысль о Х-сцепленном рецессивном наследовании (Барлетт, Грант, Паг и Ахерн, 1967). Однако таких случаев описано относительно мало, и оценить долю тех, которые относятся к Х-сцепленным, трудно. Вероятно, риск для сибсов в спорадических случаях не превышает $\frac{1}{10}$, но если рождаются два пораженных сибса, то следует предполагать Х-сцепленное наследование. Если при на-

личии спорадического случая в семье сестра пораженного хочет выяснить риск для своего потомства, то в таких сложных ситуациях необходимо консультироваться у врача-специалиста.

Случаи первичной аменореи у женщин с нормальным комплексом половых хромосом

У $\frac{2}{3}$ всех женщин с первичной аменореей, включая и тех, у которых отсутствует влагалище, обнаруживается нормальный комплекс половых хромосом. Среди женщин с недоразвитыми вторичными половыми признаками встречаются такие, у которых яичники замещены полосками фиброзной ткани. Хотя большая часть этих случаев являются спорадическими, описаны примеры первичной аменореи у сестер с XX-хромосомами, причем в одной из семей родители были связаны родством. В такой ситуации, т. е. когда родители состоят в родстве или поражены два sibса, при оценке риска для sibсов следует исходить из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования. Риск для sibсов в спорадических случаях варьирует, вероятно, от $\frac{1}{10}$ до $\frac{1}{20}$.

Сообщалось о хромосомных аномалиях в случаях синдрома Штейна — Левенталя, но у большинства пораженных женщин был обнаружен нормальный комплекс половых хромосом (XX). Описаны случаи проявления этого синдрома у sibсов, однако нет никаких данных о передаче его от матери дочерям.

Другие аномалии половых хромосом

Установлено, что у некоторых женщин, обращающихся к врачу по поводу первичной аменореи, имеются изохромосомы по короткому плечу или делеции длинного плеча X-хромосомы. Обычно у таких женщин вторичные половые признаки недоразвиты: внутренние и наружные половые органы инфантильны. Кроме того, было отмечено, что в данных случаях гонады бывают замещены фиброзными тяжами. Данных о семейном накоплении таких поражений нет.

АНОМАЛИИ II
Как указывалось
мам у женщин, п
несет комплекс
аменореей и неко
нера. При мозаици
нако не всегда) на
ция. Состояние гона
чаев величина риск
 $\frac{1}{50}$ (гл. VIII).

Black D. A. K. (1962).
tions, Oxford.

Dalgaard O. Z. (1957).
Opera ex Domo biol
København.

Norio R. (1966). Here
Helsinki.

Sorensen H. R. (1953).
hered. Vol. 31, Ejnar M

АНОМА
Bartlett D. J., Grant
A familial feminizing
75, 199—210.

Ferguson-Smith M.
in gonadal dysgenesis
malformations, J. med.
Jeffcoate T. N. A. (19
Butterworths, London.

Moore K. L. (1966). (E
Company, Philadelphia

Shearman R. P. (1968)
tial diagnosis and treat
Gynec. Brit. Cwllth., 7

Как указывалось, мозаицизм по половым хромосомам у женщин, при котором одна из клеточных линий несет комплекс ХО, иногда проявляется первичной аменореей и некоторыми признаками синдрома Тернера. При мозаицизме с клеточной линией ХУ часто (однако не всегда) наблюдается некоторая маскулинизация. Состояние гонад варьирует. В любом из этих случаев величина риска для sibсов очень мала, не более $\frac{1}{50}$ (гл. VIII).

ЛИТЕРАТУРА

Аномалии почек

- Black D. A. K. (1962). Renal Disease, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
Dalgaard O. Z. (1957). Bilateral polycystic disease of the kidneys. Opera ex Domo biol. hum. hered. Vol. 38, Ejnar Munksgaard, København.
Norio R. (1966). Heredity in the congenital nephrotic syndrome, Helsinki.

Гипоспадии

- Sorensen H. R. (1953). Hypospadias. Opera ex Domo. biol. hum. hered. Vol. 31, Ejnar Munksgaard, København.

Аномалии половых хромосом

- Bartlett D. J., Grant J. K., Pugh M. A., Aherne W. (1968). A familial feminizing syndrome, J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth., 75, 199—210.
Ferguson-Smith M. A. (1965). Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations, J. med. Genet., 2, 142—155.
Jeffcoate T. N. A. (1967). Principles of Gynaecology, 3rd edition, Butterworths, London.
Moore K. L. (1966). (Ed.) The Sex Chromatin. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London.
Shearman R. P. (1968). A physiological approach to the differential diagnosis and treatment of primary amenorrhoea, J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth., 75, 1101—1107.

ГЛАВА XVII

АНОМАЛИИ И БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Этот раздел будет посвящен врожденным порокам сердца и больших сосудов, возникающим как изолированные аномалии. Врожденные пороки сердца бывают частью синдромов, обусловленных хромосомными аномалиями (например, при всех аутосомных трисомиях), или действием единичного гена (как при синдромах Марфана и Эллиса — Ван-Кревельда). Очень часто они встречаются также у детей с различными дефектами формирования нервной трубки, с трахео-пищеводными свищами и, наконец, у детей с множественными аномалиями в любой области тела. В таких случаях оценка риска производится на основании всей клинической картины в целом. Врожденные аномалии сердца иногда сочетаются как часть синдрома с другими одиночными аномалиями, такими, как волчья пасть или аномалии кисти. Эти случаи будут рассмотрены в конце главы.

Врожденные пороки сердца как изолированные аномалии встречаются с частотой 6 на 1000 новорожденных. Так как смертность детей с такими аномалиями в период новорожденности и в раннем детстве очень высока, частота врожденных пороков у десятилетних детей составляет уже всего 1 на 1000. Среди пораженных преобладают мальчики. Данные по разным странам свидетельствуют о различиях в частотах этих пороков как у новорожденных, так и для старших возрастных групп, но, поскольку эти данные по своему характеру плохо сопоставимы, реальность отмеченных различий представляется весьма сомнительной. Проблема определения частот аномалий в разных возрастных группах подробно рассмотрена Хейем (1966).

АНОМАЛИИ И БОЛЕЗНИ
НЕКОТОРЫЕ ПРИ

Правильная оценка
роков сердца связана
которые заключаются в
Существует большое
сердца и множество
тех и других значите
ных аномалий, которые
сте, могут иметь разл
мейное накопление.
аномалия или комбина
частота и тем меньше
ровать оценку риска.

Данные, которые
риска, должны основыв
пробандов, точном диа
дов и последующем о
более многочисленные
атрических клиник или
гических центров. Одно
роками рано умирают
такие статистические св
не отражают того спе
место при рождении. Р
из случаев, диагностир
тельствуют о более вы
близких родственников
сравнению с данными.
Трудно найти хотя б
среди тех, которые сост
але. Разные авторы по
скими критериями. В
аномалий сердца, как и
состав тех или иных син
ствующие группы при и
удается. За последние 10
кация изменилась. Выде
ниции; кроме того, совр
шей степени соответ

НЕКОТОРЫЕ ПРИЧИНЫ ЗАТРУДНЕНИЙ
ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА

Правильная оценка риска в случаях врожденных пороков сердца связана с определенными трудностями, которые заключаются в следующем.

Существует большое число изолированных аномалий сердца и множество комбинаций этих аномалий. Частота тех и других значительно варьирует. Множество сходных аномалий, которые для удобства описываются вместе, могут иметь различную этиологию и различное семейное накопление. Чем точнее описана та или иная аномалия или комбинация аномалий, тем ниже будет их частота и тем меньше данных, на которых можно базировать оценку риска.

Данные, которые можно использовать для оценки риска, должны основываться на объективном выявлении пробандов, точном диагнозе заболевания у этих пробандов и последующем обследовании родственников. Наиболее многочисленные сводки данных поступают из педиатрических клиник или специализированных кардиологических центров. Однако многие дети с тяжелыми пороками рано умирают и сведения о них не попадают в такие статистические сводки, поэтому указанные данные не отражают того спектра аномалий, которые имеют место при рождении. Ряд сводок, составленных исходя из случаев, диагностированных при рождении, свидетельствуют о более высокой частоте пороков сердца у близких родственников (первая степень родства) по сравнению с данными, исходящими из клиник.

Трудно найти хотя бы две сопоставимые сводки даже среди тех, которые составлены на клиническом материале. Разные авторы пользуются разными диагностическими критериями. В некоторые сводки включены все аномалии сердца, как изолированные, так и входящие в состав тех или иных синдромов, и разбить их на соответствующие группы при интерпретации данных не всегда удается. За последние 10 лет диагностическая классификация изменилась. Выделены новые нозологические единицы; кроме того, современные классификации в большей степени соответствуют физиологическим и терапев-

тическим критериям. Так, случаи, которые объединены сейчас в группу гипоплазий левого сердца, по старым клиническим классификациям были бы разбиты на группы: стеноз аорты, митральные атрезии и т. д.

Далее, разные сводки существенно различаются по методам выявления пораженных родственников пробандов. Примерами существующих крайностей могут быть данные, собранные с помощью рассылаемых по почте анкет, с одной стороны, и тщательное обследование значительной части родственников в кардиологических центрах — с другой.

Как и в случае других аномалий, нередко бывает так, что представление о частоте пороков сердца в семьях создается на основании данных по одной-двум семьям. О наличии семей с высоким риском свидетельствуют несколько исключительных родословных, в которых пораженные родственники обычно встречаются в ряде поколений; такие семьи всегда находят отражение в литературе.

Все эти данные с трудом поддаются генетической интерпретации. Во многих семьях, если их рассматривать отдельно, можно предположить моногенное наследование с неполной пенетрантностью. Неясно, однако, действительно ли это так или просто это семьи, в которых по воле случая на протяжении нескольких поколений произошла сегрегация многих генов, каждый из которых вносит свой небольшой вклад в полигенное предрасположение. Примеры таких семей были описаны почти для всех изолированных пороков, и там, где пораженные выживали, удавалось в нескольких поколениях собрать случаи, которые свидетельствовали о выщеплении главного, доминантного гена. Вместе с тем, поскольку одинаковые поражения встречались у детей от родственных браков значительно чаще, чем этого можно было ожидать на основе простой случайности, можно думать и о рецессивном наследовании.

Согласно большей части данных, исходящих из клиник, частоты пороков сердца у близких родственников (первая степень родства) выше, чем в группах индивидумов, относящихся к последующим степеням родства, причем у последних эти частоты весьма незначительно

АНОМАЛИИ И БОЛЕЗНИ
отличаются от частот
ные согласуются с гипотезой
Однако в сводках, составлен
ных о новорожденных, частот
частоты аномалий в группах
более соответствуют гипотезе
наследования.

РЯД ОБОБЩЕНИЙ, К
ОТПРАВНОЙ ТОЧКЕ

Данные большинства
следующем:

1. Если суммировать
лий сердца, то вероятност
аномалии сердца у сибс

ного ребенка, составит 0

2. Частота возникнове
сердца у последующих с

от типа аномалии у проб
вероятностей различаются

3. Большая часть эт
кордантностью последую

аномалии. Если поражен
ность по типу аномалии
случаев, а частичная ко

4. Частоты конкордант
сердца составляют для м

нем $\frac{1}{3}$, а для дизиготни

5. Частота заболеваний
ини ниже, чем у сибсо

томства пораженных род
понятно, если учесть, что
лиями умирают обычно в

В этом разделе буду
страненные типы вро
ривая каждый ти

ОЦЕН

отличаются от частот в популяции в целом. Такие данные согласуются с гипотезой полигенного наследования. Однако в сводках, которые составлялись исходя из данных о новорожденных пробандах (Нора и Мейер, 1966), частоты аномалий в группах различной степени родства более соответствуют гипотезе аутосомно-доминантного наследования.

РЯД ОБОБЩЕНИЙ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПОСЛУЖИТЬ ОТПРАВНОЙ ТОЧКОЙ ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА

Данные большинства исследователей согласуются в следующем:

1. Если суммировать все типы изолированных аномалий сердца, то вероятность возникновения *какой-нибудь* аномалии сердца у сибсов, рожденных после пораженного ребенка, составит около $\frac{1}{50}$.

2. Частота возникновения какой-нибудь аномалии сердца у последующих сибсов варьирует в зависимости от типа аномалии у пробанда, однако крайние значения вероятностей различаются при этом не более чем в 4 раза.

3. Большая часть этих различий обусловлена конкордантностью последующих сибсов и пробанда по типу аномалии. Если поражена пара сибсов, то конкордантность по типу аномалии наблюдается примерно в 50% случаев, а частичная конкордантность еще в 15% случаев.

4. Частоты конкордантности по всем типам аномалий сердца составляют для монозиготных близнецов в среднем $\frac{1}{3}$, а для дизиготных $\frac{1}{10}$.

5. Частота заболевания у родителей пробанда низка, много ниже, чем у сибсов; о частоте заболевания у потомства пораженных родителей известно мало. Это и понятно, если учесть, что индивидуумы с такими аномалиями умирают обычно в раннем детстве.

ОЦЕНКА РИСКА

В этом разделе будут рассмотрены наиболее распространенные типы врожденных пороков сердца. Рассматривая каждый тип отдельно, мы укажем величины риска

возникновения у родственников пробанда какого-нибудь порока сердца вообще и долю возможных случаев возникновения такого же или сходного по типу порока.

Анализируя пары пораженных родственников, Кэмпбелл (1965) распределял их по группам — конкордантные, частично конкордантные и дискордантные по типу порока. Его классификации в настоящее время придерживаются и другие авторы. Кэмпбелл применял термин «частично конкордантные» для обозначения таких, например, случаев, когда у родственника пробанда со стенозом легочной артерии, дефектом межжелудочковой перегородки или тетрадой Фалло был по крайней мере один из этих пороков. Когда мы говорим «такой же или сходный» тип порока, то имеем в виду случаи конкордантности и частичной конкордантности.

Следует ясно представлять себе, что эти оценки являются эмпирическими и основаны на ограниченном количестве опубликованных данных из различных источников; данные эти не всегда согласуются. Единственное числовое значение величины риска представляет собой приблизительное среднее и должно иметь широкий доверительный интервал. Для большей части этих заболеваний характерно полигенное предрасположение, так что величины риска для sibсов растут экспоненциально после каждого пораженного предшественника (гл. II и III).

Дефект межжелудочковой перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки — один из наиболее часто диагностируемых изолированных пороков сердца; однако, кроме того, этот порок часто сочетается с другими пороками сердца. На долю этого порока приходится около 30% всех аномалий сердца, выявляемых при рождении; однако, по материалам кардиологических клиник, доля этого порока значительно меньше; это объясняется тем, что дети с таким пороком обычно живут очень недолго. Если ребенок рождается с таким изолированным пороком, риск для последующих детей составляет около $\frac{1}{40}$, и примерно у половины пораженных, по-видимому, будет такой же или сходный тип порока.

АНОМАЛИИ И
После рождения
которых была
равен примерно
количеством дан
для потомства
нятно, если учест
детстве. Величин
сов, рожденных

Этот врожден
ниях одной семь
столько грубую а
рают в раннем де
случаях равен пр
пораженных sibсо
sibсов пробанда
рока.

Ст
Этот порок не
детей. В некоторы
ком, описаны случ
ражением слуховог
ях отмечалась не
В литературе нет
случаях стеноза ле
сомненно, бывают
и функциональных
состояния межпред
родок и от различн
генетической
имеется. В семьях с
роков они часто об
наводит на мысль
следования. Однако
сомно-рецессивного

После рождения двух пораженных сибсов, у одного из которых был именно этот порок, риск для последующих равен примерно $\frac{1}{10}$. Мы не располагаем достаточным количеством данных, чтобы обосновать величину риска для потомства индивидуума с этим пороком; это и понятно, если учесть, что такие больные умирают в раннем детстве. Величина эта, вероятно, такая же, как для сибсов, рожденных после одного пораженного.

Тетрада Фалло

Этот врожденный порок описан в нескольких поколениях одной семьи, однако он представляет собой настолько грубую аномалию, что носители ее обычно умирают в раннем детстве. Риск для сибсов в спорадических случаях равен примерно $\frac{1}{40}$, а после рождения двух пораженных сибсов — $\frac{1}{10}$. Примерно 50% пораженных сибсов пробанда имеют такой же или сходный тип порока.

Стеноз легочной артерии

Этот порок неоднократно отмечали у родителей и детей. В некоторых семьях, отягощенных данным пороком, описаны случаи глубокой глухоты, связанной с поражением слухового нерва. Однако глухота в этих семьях отмечалась не у всех пораженных с таким пороком. В литературе нет указаний на глухоту в спорадических случаях стеноза легочной артерии, но такие случаи, несомненно, бывают. Существует много морфологических и функциональных разновидностей порока, зависящих от состояния межпредсердной и межжелудочковой перегородок и от различных отклонений тока крови. Данных о генетической гетерогенности этих разновидностей не имеется. В семьях с несколькими случаями тяжелых пороков они часто обнаруживаются в двух поколениях, что наводит на мысль об аутосомно-доминантном типе наследования. Однако есть высказывания и в пользу аутосомно-рецессивного наследования стеноза легочной арте-

рии. Эти высказывания основаны на данных о поражении сибсов, при кровном родстве родителей. Однако данные эти не вполне достоверны.

Риск для потомства пораженного индивидуума, по-видимому, равен $\frac{1}{40}$; таков же, по-видимому, и риск для сибсов в спорадических случаях. Если в семье, где поражен один из родителей, родился пораженный ребенок или если два пораженных сибса родились у непораженных родителей, то риск для последующих детей будет, по-видимому, равен $\frac{1}{10}$. У большинства пораженных родственников пробандов обнаруживаются пороки сходного типа.

Незаращение межпредсердной перегородки

Большинство случаев незаращения межпредсердной перегородки являются спорадическими, однако этот порок часто описывают у родителей и детей, а также у сибсов. Известна семья, в которой этот порок прослеживается на протяжении четырех поколений. Соответствующая величина риска для потомства пораженного родителя или для следующего ребенка после рождения у нормальных родителей одного пораженного ребенка, по-видимому, равна $\frac{1}{60}$. Однако если пораженный ребенок родился у пораженного родителя, то риск для последующих детей будет, по-видимому, $\frac{1}{8}$. После рождения двух пораженных сибсов у непораженных родителей величина риска будет от $\frac{1}{10}$ до $\frac{1}{15}$. У большинства пораженных родственников пробандов отмечался такой же порок.

Наличие у ребенка с незаращением межпредсердной перегородки какой-либо аномалии большого пальца или других более обширных аномалий кисти позволяет думать об аутосомно-доминантном синдроме Хольта — Орама. Встречаются случаи сочетания незаращения межпредсердной перегородки с волчьей пастью или с косолапостью у родственников; авторы сталкивались с при-

АНОМАЛИИ И ВОЗ-
мерами обоих аном-
терны для случаев
они обуславливаю

Этот порок чаще
ношение мужчин
ляет 1,5:1. Такой
Тернера при карис-
тация аорты была
для потомства пор-
равен $\frac{1}{50}$, так же
ских случаях. Риск
жены один из род-
два сибса у непор-
равным $\frac{1}{15}$. Боль-
пробандов с коарк-

Незара-

Множественные
тока как изолирова-
в семьях на прот-
большая часть слу-
щая частота заболе-
Если поражен один
такой же или неско-
при наличии любого
поражены один из
у непораженных ро-
сибсов значительно
болевание встречается
шин, чем у мужчин;
ников пробандов имен-

Транспозици-
В недавнем прош-
смертельным, и потом-
таких пораженных
12 Зак. 202

мерами обеих аномалий у сибсов. Такие сочетания характерны для случаев гидрамниона при беременности, и оба они обуславливают высокую смертность новорожденных.

Коарктация аорты

Этот порок чаще встречается у мужчин, так что соотношение мужчин и женщин среди пораженных составляет 1,5:1. Такой порок описан у женщин с синдромом Тернера при кариотипе ХО. В нескольких семьях коарктация аорты была обнаружена у родителей и детей. Риск для потомства пораженных индивидуумов, по-видимому, равен $\frac{1}{50}$, так же как и риск для сибсов в спорадических случаях. Риск для последующих детей, если поражены один из родителей и ребенок или если поражены два сибса у непораженных родителей, можно принять равным $\frac{1}{15}$. Большинство пораженных родственников пробандов с коарктацией аорты имеют такой же порок.

Незаращение боталлова протока

Множественные случаи незаращения боталлова протока как изолированной аномалии наблюдаются иногда в семьях на протяжении нескольких поколений, хотя большая часть случаев являются спорадическими. Общая частота заболевания у сибсов пробандов около $\frac{1}{40}$.

Если поражен один из родителей, то риск для потомства такой же или несколько выше, причем он увеличивается при наличии любого пораженного родственника. Если поражены один из родителей и ребенок или два сибса у непораженных родителей, то риск для последующих сибсов значительно выше, по-видимому, более $\frac{1}{10}$. Заболевание встречается примерно в три раза чаще у женщин, чем у мужчин; большинство пораженных родственников пробандов имеют такой же порок.

Транспозиция магистральных сосудов

В недавнем прошлом этот порок был неминуемо смертельным, и потому данных о риске для потомства таких пораженных нет. Сейчас в некоторых случаях

прибегают к хирургическому вмешательству, однако смертность по-прежнему остается высокой. Соотношение мужчин и женщин среди пораженных составляет 1,5:1. Есть указания на то, что общий артериальный ствол и другие аномалии развития больших сосудов имеют близкую этиологию; большая часть родственников пробандов с одним из этих пороков имеют такой же порок или один из двух других. Риск для сибсов пробандов при любом из этих пороков примерно равен $\frac{1}{50}$. У нас пока очень мало данных, на которых можно было бы обосновать оценку риска после рождения двух пораженных сибсов, однако по аналогии с другими подобными пороками этот риск можно принять равным $\frac{1}{15}$.

Стеноз аорты

Врожденный стеноз аорты является морфологически гетерогенной аномалией; путем катетеризации сердца, ангиографии и клинического обследования можно распознать три ее разновидности.

Надклапанный тип. Это редкий порок; он обнаруживается в сочетании с гиперкальциемией, умственной отсталостью и аномалиями развития лица.

Клапанный тип.

Подклапанный тип.

В некоторых семьях стеноз аорты наследуется как аутосомный доминантный признак, но в отсутствие данных родословной и после исключения гипертрофической обтурационной кардиомиопатии риск для последующих сибсов можно принять равным $\frac{1}{25}$ (Зетхаут, Б. Картер и Картер, 1964).

Декстракардия и *situs inversus*

Зеркальное расположение внутренних органов встречается примерно в два раза чаще, чем декстракардия, но обе аномалии редки. В этих случаях, кроме зеркального расположения сердца, обычно наблюдаются и другие пороки. Принято считать, что эти аномалии наследуются по рецессивному типу, но имеющиеся данные не

АНОМАЛИИ

вполне доказаны
стоты их у сибсов
высокими, по сравнению с
женных сибсов

Известно, что сочетание
зудается сочетанием
бронхоэктазии и
такого синдрома
сомно-рецессивного

Другие м...
и м...

Само собой разумеется,
или мало изучены
обоснования
почти все таковы
риск для близнецов
ства), по-видимому
если же поражен
до $\frac{1}{15}$.

СВЯЗАНЫ

Если у ребенка
блюдается еще один
риск для родословной
но сказать, насколько
луй, несколько

Пороки сердца

Известно, что
рых порок сердца
более четко очерчен
Орама — незарожденная
деформация боковой
дуги по аутосомно-рецессивному

вполне доказательны. Однако при обеих аномалиях частоты их у сибсов, рожденных после пробанда, являются высокими, по-видимому, около $\frac{1}{15}$, а после двух пораженных сибсов риск приближается к $\frac{1}{4}$.

Известен синдром Картагенера, который характеризуется сочетанием трех аномалий — декстракардии, бронхоэктазии и синусита. При оценке риска в случаях такого синдрома следует исходить из гипотезы ауто-сомно-рецессивного наследования.

Другие менее распространенные изолированные и множественные аномалии сердца

Само собой понятно, что относительно очень редких или мало изученных аномалий необходимые данные для обоснования оценки риска отсутствуют. Тем не менее почти все такие аномалии описаны у сибсов. Общий риск для близких родственников (первая степень родства), по-видимому, надежнее всего принять равным $\frac{1}{50}$, если же поражены два сибса, то риск увеличивается до $\frac{1}{15}$.

ПОРОКИ СЕРДЦА, СВЯЗАННЫЕ С ДРУГИМИ АНОМАЛИЯМИ

Если у ребенка при врожденном пороке сердца наблюдается еще какая-либо аномалия, то, по-видимому, риск для родственников следует изменить, однако трудно сказать, насколько именно (за исключением, пожалуй, нескольких примеров).

Пороки сердца, связанные с деформациями рук

Известно несколько моногенных аномалий, при которых порок сердца сочетается с деформациями рук. Наиболее четко очерченная из них — это синдром Хольта — Орама — незаращение межпредсердной перегородки и деформация большого пальца руки; этот синдром наследуется по ауто-сомно-доминантному типу. Различные

типы пороков сердца в сочетании с более грубыми аномалиями кисти и лучевой кости иногда называют синдромом Льюиса; некоторые из них также наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Врожденные пороки сердца в сочетании с заячьей губой и волчьей пастью

Эти сочетания чаще упоминаются в тех сводках, которые касаются новорожденных, так как такие дети, как правило, умирают вскоре после рождения, возможно, из-за наличия обширных аномалий внутренних органов. По материалам хирургических клиник, заячья губа и волчья пасть или только волчья пасть обнаруживаются у 1—2% детей с врожденными пороками сердца, однако более точных данных о типах порока сердца нет. Нет также данных о том, обуславливает ли такая комбинация аномалий более высокий риск для sibсов по сравнению с каждой аномалией в отдельности. Авто-рами данной книги описан случай незаращения межпредсердной перегородки и волчьей пасти у матери и дочери и случай сочетания дефекта межжелудочковой перегородки с заячьей губой и волчьей пастью у пары sibсов.

ДРУГИЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА

Фиброэластоз эндокарда

Это заболевание часто описывается у sibсов, и величины риска для sibсов пробанда должны быть высокими, возможно, до $\frac{1}{4}$ и, во всяком случае, не ниже $\frac{1}{10}$. Если поражены два sibса, то риск для следующего ребенка должен быть равен $\frac{1}{4}$. Трудности установления оценки риска на основе гипотезы рецессивности связаны с тем, что мы располагаем «избирательными» данными главным образом именно о таких семьях, тогда как соответствующих данных по общей случайной выборке семей у нас нет. Заболевание обычно

АНОМАЛИИ И БОЛЕЗНИ
диагностируется при ауто-
гда индивидуум выживае-
для потомства трудно
Это заболевание с ра-
личать от фиброза эндокар-
ляется приобретенным заб-

Врожденные аномалии

Описаны случаи полно-
лярной блокады у родите-
часть семейных случаев
у sibсов, причем с такой
семьях можно было пред-
ный тип наследования.
изменения в описанных сл-
потомства, по-видимому,
для sibсов пробандов дол-
до $\frac{1}{10}$, а после рождения
около $\frac{1}{4}$.

СЕМЕЙНАЯ КА

Многие случаи кардиоми-
ной вирусной инфекции и
эластоза или перикардита,
сичные вещества или проле-
ских, эндокринных или инфек-
вин, 1966). Существует, одна-
идиопатических кардиомиоп-
нию сердца и внезапной смер-
обращения без каких бы то
чин, которые, по-видимому,
дует отметить, однако, что
не является общепринятой.
Наиболее распространен-
яется гипертрофическая ги-
трофический мышечный

диагностируется при аутопсии, а в редких случаях когда индивидуум выживает, определить величину риска для потомства трудно.

Это заболевание с ранним проявлением следует отличать от фиброза эндокарда у взрослых, который является приобретенным заболеванием.

Врожденные аномалии проводящей системы сердца

Описаны случаи полной и неполной атрио-вентрикулярной блокады у родителей и детей, однако большая часть семейных случаев этой аномалии наблюдалась у sibсов, причем с такой частотой, что в некоторых семьях можно было предполагать аутосомно-рецессивный тип наследования. Однако патоморфологические изменения в описанных случаях неоднородны. Риск для потомства, по-видимому, низкий — порядка $\frac{1}{40}$. Риск для sibсов пробандов должен быть, по-видимому, около $\frac{1}{10}$, а после рождения двух пораженных sibсов — около $\frac{1}{4}$.

СЕМЕЙНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Многие случаи кардиомиопатии вызываются локальной вирусной инфекцией и являются следствием фиброэластоза или перикардита, реакцией на различные токсичные вещества или проявлением общих метаболических, эндокринных или инфекционных заболеваний (Гудвин, 1966). Существует, однако, группа так называемых идиопатических кардиомиопатий, ведущих к расширению сердца и внезапной смерти или к нарушению кровообращения без каких бы то ни было явных на то причин, которые, по-видимому, могут быть разными. Следует отметить, однако, что приведенная классификация не является общепринятой.

Наиболее распространенной семейной формой является гипертрофическая обтурирующая кардиомиопатия (асимметрическая гипертрофия сердца или гипертрофический мышечный субаортальный стеноз), при ко-

торой отток крови из левого желудочка затрудняется. Заболевание может протекать по типу стеноза аорты и иногда приводит к внезапной смерти; у таких больных наблюдаются приступы синкопе, а также нарушение кровообращения с застойными явлениями. Хотя большинство случаев являются спорадическими, гипертрофическая обтурирующая кардиомиопатия, по-видимому, определяется аутосомным доминантным геном, проявление которого изменчиво. Гетерозиготные носители, у которых этот признак клинически не проявляется, могут быть выявлены с помощью рентгенологического, электрокардиографического или ангиографического исследования. Другие типы идиопатической кардиомиопатии, по-видимому, встречаются значительно реже.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

В последнее время исследователи пришли к выводу о высокой частоте семейных случаев ишемической болезни сердца. Это особенно бросается в глаза, когда речь идет о сравнительно молодых пробандах, не страдающих гипертонией. Слэк и Эванс (1966) условно отнесли к «молодым» пробандам тех, у кого первый приступ стенокардии возник до 55 лет (для мужчин) или до 65 лет (для женщин). Обследование близких родственников (первая степень родства) показало, что среди родственников пробанда-мужчины частота стенокардии у мужчин составляет 1 : 12, а у женщин 1 : 36. Если же пробандом является женщина, то частота стенокардии среди ее родственников-мужчин будет 1 : 10, а женщин — 1 : 12. Эти цифры, по-видимому, могут быть использованы как величины риска для родственников. Отсутствие данных о «доминантности» или «рецессивности» и распределение по полу свидетельствуют в пользу гипотезы полигенного предрасположения (гл. II и III).

Для тех родственников пробанда с ишемической болезнью сердца, у которых обнаруживается гиперлипемический ксантоматоз, риск, по-видимому, будет выше. Однако это не относится к случаям гиперхолестеринемического ксантоматоза с гипертриглицеридемией (Слэк и Нэвин, 1968).

Campbell M.
med. J., 2, 8
Davison B. C.
tal heart di
Hay J. D. (196
disease in Li
Nora J. J., Me
diseases, Pec
Zoethout H. I
A family stu

Slack J., Eva
ischaemic hea
96 women wi
257.
Slack J., Nevi
Increased risk
gree relatives
xanthomatosis,

Goodwin J. F.
orders of the H
ge of Physician

ЛИТЕРАТУРА

Врожденные пороки сердца

- Campbell M. (1965). Causes of malformations of the heart, Brit. med. J., 2, 895—904.
- Davison B. C. C. (1967). Concordance and discordance of congenital heart disease in 20 families, J. med. Genet., 4, 245—250.
- Hay J. D. (1966). Population and clinic studies of congenital heart disease in Liverpool, Brit. med. J., 2, 661—667.
- Nora J. J., Meyer T. C. (1966). Familial nature of congenital heart diseases, Pediatrics, 37, 329—334.
- Zoethout H. E., Bonham Carter R. E., Carter C. O. (1964). A family study of aortic stenosis, J. med. Genet., 1, 2—9.

Ишемическая болезнь сердца

- Slack J., Evans K. A. (1966). The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease, J. med. Genet., 3, 239—257.
- Slack J., Nevin N. C. (1968). Hyperlipidaemic xanthomatosis. I. Increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 53 patients with essential hyperlipidaemia and xanthomatosis, J. med. Genet., 5, 4—8.

Кардиомиопатии

- Goodwin J. F. (1956). The cardiomyopathies. In symposium «Disorders of the Heart and Circulation», pp. 76—102. The Royal College of Physicians, Edinburgh.

ГЛАВА XVIII

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖИ

Известны многочисленные болезни кожи, в этиологии которых важную роль играют генетические факторы. Значительная часть этих болезней, по-видимому, определяется единичными генами, и оценка риска для родственников пораженных индивидуумов не представляет трудности. Существует, однако, небольшая группа заболеваний или их разновидностей, моногенные механизмы которых могут быть различными, и поэтому на них необходимо специально остановиться.

Наконец, есть ряд заболеваний, в частности псориаз, механизмы генетического предрасположения к которым более сложны. Эту главу мы начнем с рассмотрения болезней, определяемых единичными генами, затем перейдем к той группе болезней, механизмы наследования которых могут быть различными, а в заключение остановимся на более сложных нарушениях.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ АУТОСОМНЫМИ ДОМИНАНТНЫМИ ГЕНАМИ

Ниже приводится список наиболее распространенных болезней кожи, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Мы здесь все эти болезни рассматривать не будем, укажем только, что при консультировании можно исходить из предположения о постоянной пенетрантности.

Веррукозный акрокератоз

Очаговая алопеция

Анонихия (отсутствие ногтей)

Доброкачественный внутриэпителиальный дискератоз

Доброкачественная пузырчатка

Болезнь Дарье (фолликулярный дискератоз)

Дисхроматоз
 Синдром Элерса
 семьи с X-сцеп-
 Фиброматоз дес-
 Синдром Негели
 Волосистой керат-
 Лейконихия
 Монилетрикс
 Пахионихия
 Pili annulati
 Pili torti
 Порокератоз Мю-
 Множественные
 * Ладонно-подошве
 Врожденное вити-
 «Шерстистые» во-

ЛАДОННО-ПОД

Ладонно-подошвен
нием ряда моногенны
раженные члены до
гены от предков, тем
вариации в возрасте
кожи. Несомненно, од
определяемые разным
нически.

В некоторых семьях, связанной аномалией, деле жизни новорожденный средний возраст проявления отдельных форм по локализации процесса свободные или стенок, наблюдается ми — коленными Все эти формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу с полной пенетрантностью. Ороговение, которое является или ихтиозом, аутосомно-рецессивным, а также дистрофия роговой кожи, аутосомно-доминантной с неполной пенетрантностью.

Дисхроматоз

Синдром Элерса — Данлоса (недавно описаны две семьи с X-сцепленным наследованием)

Фиброматоз десен с гипертрихозом

Синдром Негели

Волосной кератоз

Лейконихия

Монилетрикс

Пахионихия

Pili annulati

Pili torti

Порокератоз Мибе́лли

Множественные жировые кисты

* Ладонно-подошвенный гиперкератоз

Врожденное витилиго

«Шерстистые» волосы

ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ ГИПЕРКЕРАТОЗ

Ладонно-подошвенный гиперкератоз служит проявлением ряда моногенных заболеваний. В семьях, где пораженные члены должны были получить идентичные гены от предков, тем не менее существуют некоторые вариации в возрасте проявления и характере поражения кожи. Несомненно, однако, что встречаются поражения, определяемые разными генами и неразличающиеся клинически.

В некоторых семьях, где гиперкератоз является единственной аномалией, его диагностируют на первой неделе жизни новорожденного, тогда как в других семьях средний возраст проявления может быть 5—7 лет. Клинически отдельные формы различаются главным образом по локализации очагов ороговения — вовлечены ли в процесс свободные края или основания ногтевых пластинок, наблюдается ли утолщение кожи над суставами — коленными или локтевыми. В последнем случае заболевание носит название «болезни острова Миледы». Все эти формы наследуются по аутосомно-доминантному типу с полной пенетрантностью.

Ороговение, которое связано с генерализованным кератозом или ихтиозиформной эритродермией, обычно является аутосомно-рецессивным. Два других синдрома с ладонно-подошвенным гиперкератозом — один, связанный с дистрофией роговицы, а другой с аплазией и по-

терей зубов (синдром Паппийона — Лефевра) — также наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

В разных главах этой книги упоминается о ряде поражений кожи, относящихся к аутосомно-доминантным, — это синдром невоидных множественных базиом, опухоли Шпиглера — Брука и липоматоз (гл. XXI), синдром дефекта ногтей и надколенника (гл. XIV), нейрофиброматоз и туберозный склероз (гл. IX).

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ АУТОСОМНЫМИ РЕЦЕССИВНЫМИ ГЕНАМИ

Ниже приводится список заболеваний, которые при консультировании можно считать аутосомно-рецессивными.

Энтеропатический акродерматит
Врожденная аплазия кожи
Атрихия с папулезными высыпаниями
Cutis verticis gyrata (сопровождается умственной отсталостью)
Липогрануломатоз Фарбера
Эластическая псевдоксантома
Синдром Ротмунда — Томсона (см. гл. XXIII)

Альбинизм и пигментная ксеродерма рассматриваются в других главах.

Х-СЦЕПЛЕННЫЕ РЕЦЕССИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пузырчатка (макулярного типа)
Врожденный дискератоз (синдром Цинсера — Коле — Энгмана)
Синдром ван-ден-Боша
Фолликулярный кератоз
Ангиокератома — болезнь Фабри — рассматривается с липидами (гл. XX)
Недержание пигмента

ИДЕНТИЧНЫЕ ИЛИ СХОДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ НАСЛЕДОВАТЬСЯ ПО-РАЗНОМУ

Cutis laxa

Это заболевание обычно является спорадическим, но описано у sibсов, а также у родителей и детей. Риск для sibсов в спорадических случаях, по-видимому, равен $\frac{1}{8}$.

Ихтиозами называ-
ются шелушения

Так принято называть аутосомно-доминантную, постоянно пенетрантную форму (фиг. 26), которая является более тяжелой, характеризуется своеобразным распространением (1965 и 1966).

Вро-

Известен ряд тяжелых ихтиозов, которые среди них ихтиозификация», врожденный (Брока).

Ряд редких тяжелых дерматитов, которые называются так, можно отнести к типу, который известен.

Кроме того, известны другие ихтиозы, которые рассматриваются в других главах. Синдром Сьегрена —

Наиболее распространенная форма алопеции от преходящей потери волос. Можно предположить, что заболевание с неполной пенетранцией встречается в различных семьях. Редких тяжелых форм с потерей волос.

ИХТИОЗЫ

Ихтиозами называют те кератозы, которые характеризуются шелушением кожи.

Ichthyosis vulgaris

Так принято называть два заболевания — сравнительно мягкую аутосомно-доминантную форму с постоянной пенетрантностью и X-сцепленную рецессивную форму (фиг. 26), которая отличается от аутосомно-доминантной более тяжелым течением; она раньше проявляется, характеризуется более крупными чешуйками и своеобразным распределением на теле (Веллс и Кэрр, 1965 и 1966).

Врожденные ихтиозы

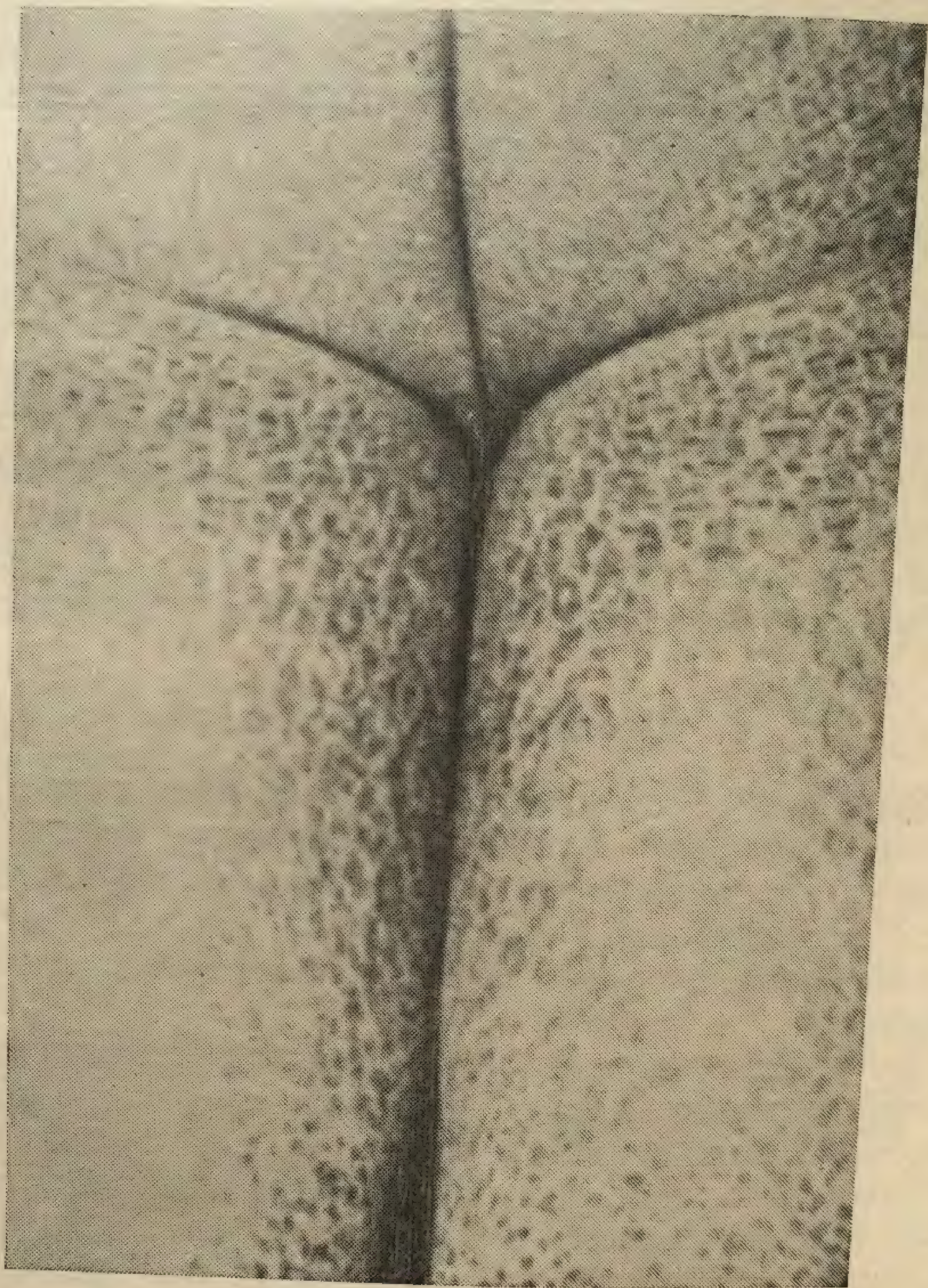
Известен ряд тяжелых аутосомно-рецессивных форм ихтиоза, которые принято называть врожденными. Среди них ихтиозиформная эритродермия («плод Арлекина»), врожденный пластинчатый ихтиоз («коллоидный ребенок»), буллезная ихтиозиформная эритродермия (Брока).

Ряд редких тяжелых форм ихтиозиформной эритродермии, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу, можно иногда встретить и у взрослых.

Кроме того, известны рецессивные синдромы, при которых ихтиоз является основным проявлением; они обсуждаются в других главах этой книги; речь идет о синдроме Сьёгрена — Ларсена и синдроме Рефсума.

ОБЛЫСЕНИЕ

Наиболее распространенной формой облысения является очаговая алопеция, которая может варьировать от преходящей потери волос на отдельных участках до стойкого облысения больших участков кожи головы. Можно предположить аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, которая варьирует в различных семьях. Существует ряд отдельных очень редких тяжелых аутосомно-рецессивных заболеваний с потерей волос на всем теле.



Фиг. 26. Х-сцепленный ихтиоз.

Многочисленные крупные пятна на бедрах и ягодицах, характерные для этой формы, что отличает ее от аутосомно-доминантной формы, при которой ихтиоз проявляется мелкими отрубевидными чешуйками.

БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Относительно мягкие простые формы буллезного эпидермолиза, при которых заживление происходит без рубцевания, являются аутосомно-доминантными с постоянной пенетрантностью. Эта группа заболеваний отличается некоторой гетерогенностью; иногда пузыри образуются в любой области тела после перегревания, по-

тения и
Таково, на
игры в тен
лезнь пора
Дистроф
потерей тка
Они могут
ми, но при э
вило, рецесс
вестна врожд
лезный эпид
погибает (ед
зон).

До послед
тическая экто
признак, а г
сомно-домина
случай ангид
ным наследов
зиготных нос
бов и локальн

Генетическ
этого распро
пока не изве
вается главн
ложение кож
разнообразны
жителей. Как
вания варьир
ного в редких
характерных
проявляющих
лезни, до тая
«светлых» пр
в любом возр

тения и незначительного механического повреждения. Таково, например, образование пузырей на руках после игры в теннис в жаркий день. В некоторых семьях болезнь поражает только ноги (тип Коккейна).

Дистрофические формы протекают более тяжело, с потерей ткани; заживление происходит рубцом (фиг. 27). Они могут быть либо доминантными, либо рецессивными, но при этом клинически неразличимы, хотя, как правило, рецессивные формы бывают более тяжелыми. Известна врожденная рецессивная форма — летальный буллезный эпидермолиз, от которого больной неизбежно погибает (единственное эффективное средство — кортизон).

ЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

До последнего времени твердо считали, что ангидротическая эктодермальная дисплазия — это Х-сцепленный признак, а гидротические формы наследуются по аутосомно-доминантному типу. Однако недавно был описан случай ангидротической формы дисплазии с доминантным наследованием. При Х-сцепленной дисплазии гетерозиготных носителей часто выявляют по дисплазии зубов и локальному отсутствию потовых желез.

ПСОРИАЗ

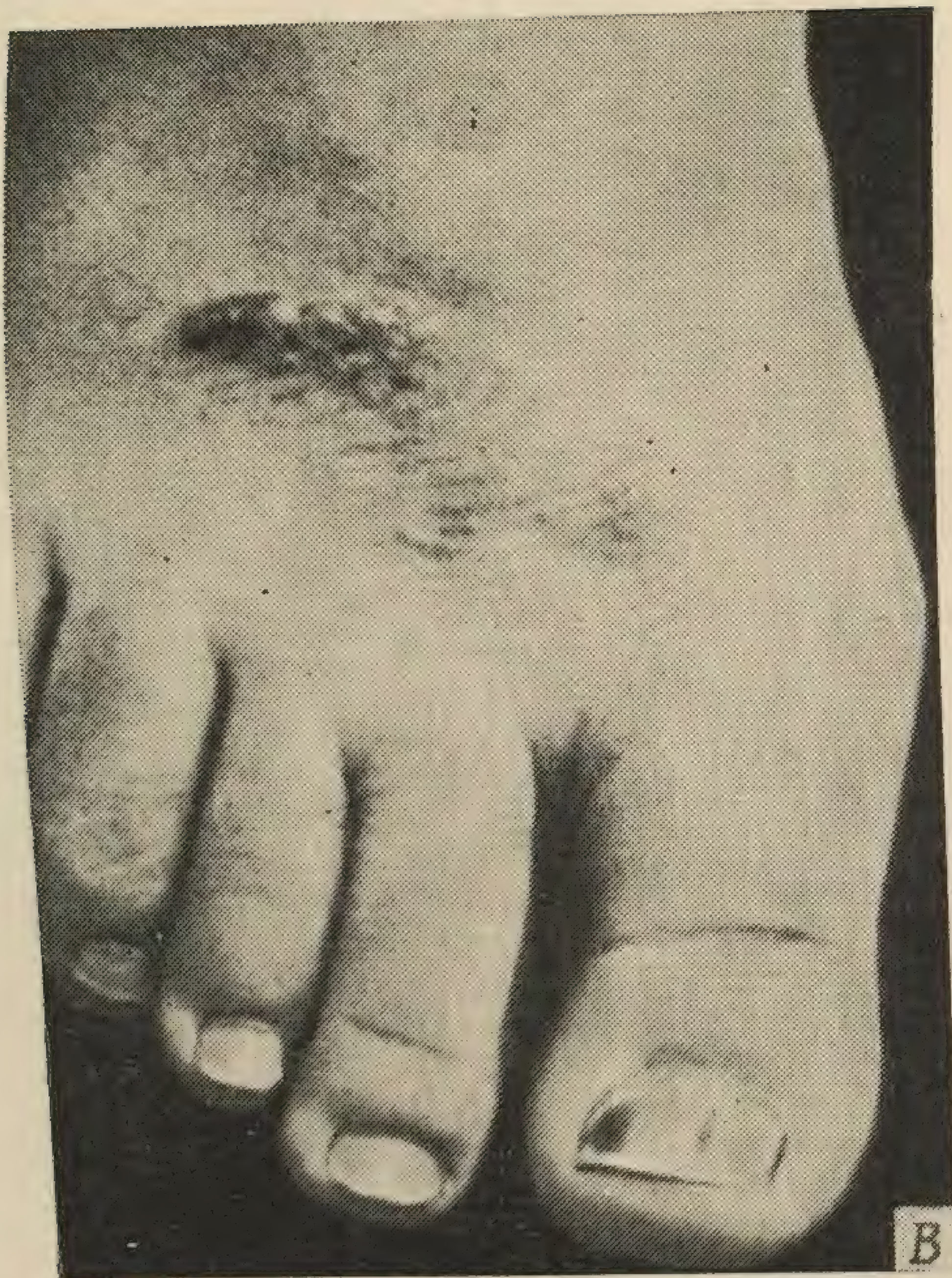
Генетические механизмы, определяющие развитие этого распространенного плеоморфного заболевания, пока не известны. Генетический компонент рассматривается главным образом как создающий предрасположение кожи к своеобразной реакции на воздействие разнообразных метаболических и токсических раздражителей. Как сейчас хорошо известно, тяжесть заболевания варьирует от легких форм, при которых у больного в редких случаях ненадолго появляется несколько характерных бляшек, через формы средней тяжести, проявляющиеся рецидивирующими обострениями болезни, до тяжелого состояния, при котором почти нет «светлых» промежутков. Псориаз может проявляться в любом возрасте — от раннего детского до старческого.



А



Б



Фиг. 27. Буллезный эпидермолиз

А и Б. Кисти рук и колени больного с дистрофической формой. В. Мягкая форма; образование пузырей ограничено тыльной поверхностью стопы (эта форма иногда носит название «тип Коккейна»).

Большинство случаев, с которыми сталкиваются дерматологи, по-видимому, считаются спорадическими, однако такие семьи обычно не подвергаются тщательному обследованию. Иногда больные знают о большом числе пораженных родственников в ряду поколений. Собрать данные для обоснования эмпирического риска очень трудно, однако можно предположить, что если поражен один из родителей, риск для ребенка равен $\frac{1}{5}$, а если поражены оба, то риск еще выше.

Риск для сибса пораженного ребенка, рожденного у непораженных родителей, равен примерно $\frac{1}{6}$, а если поражен один из родителей, то $\frac{1}{3}$. Следует помнить, что, указывая величины риска, мы, однако, не можем предсказать тяжесть поражения.

НЕВУСЫ И ГЕМАНГИОМЫ

По-видимому, случаи поражения родителей и ребенка или сибсов описаны для всех форм родимых пятен и гемангиом, однако общий риск для близких родственников (первая степень родства) должен быть очень низким, вероятно, не больше $\frac{1}{50}$. Создается впечатление, что обезображивающие бородавчатые гемангиомы чаще встречаются у близких родственников; в этих случаях риск будет, по-видимому, ближе к $\frac{1}{25}$. Размеры и локализацию этих поражений у родственников предсказать невозможно.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ (БОЛЕЗНЬ РАНДЮ — ОСЛЕРА — ВЕБЕРА)

Эта аномалия, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу, касается слизистых оболочек; она нередко служит причиной цирроза печени, возникающего рано или поздно у половины всех пораженных.

НАСЛЕ
Butterworth T. S.
Williams and Wilkin
Cockayne E. A. (19
its Appendages, Oxf
Lomholt G. (1963).
genetics. G. E. C. G
Stevenson A. C., W
dermatology in M
R. M. B. McKenna,
Wells R. S., Kerr C.
Arch. Derm., 92, 1—
Wells R. S., Kerr C.
minant and sex-link
med. J., 1, 947—950.

ЛИТЕРАТУРА

- Butterworth T., Streaan L. P. (1962). Clinical Genodermatology, Williams and Wilkins Company, Baltimore.
- Cockayne E. A. (1933). Inherited Abnormalities of the Skin and its Appendages, Oxford University Press, London.
- Lomholt G. (1963). Psoriasis, Prevalence, spontaneous course and genetics. G. E. C. Gad, Copenhagen.
- Stevenson A. C., Wells R. S. (1966). Some genetic aspects of dermatology in Modern Trends in Dermatology, 3 (Ed.) R. M. B. McKenna, pp. 20—51, Butterworths, London.
- Wells R. S., Kerr C. B. (1965). Genetic classification of ichthyosis, Arch. Derm., 92, 1—6.
- Wells R. S., Kerr C. B. (1966). Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population, Brit. med. J., 1, 947—950.

ГЛАВА XIX

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Самым частым семейным нарушением углеводного обмена является сахарный диабет. Однако мы рассмотрим сначала ряд более редких нарушений углеводного обмена, которые наследуются как моногенный признак.

Пентозурия

Это доброкачественное заболевание, которое характеризуется выделением с мочой избытка L-ксилулозы, обычно обнаруживается по наличию редуцирующих веществ в моче. Оно чаще встречается у лиц еврейского происхождения. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготных носителей можно выявить при помощи пробы с глюкуроно-лактоновой «нагрузкой».

Фруктозурия

Это доброкачественное заболевание обмена, связанное с отсутствием в печени фермента фруктокиназы; наследуется как аутосомно-рецессивный признак.

Непереносимость фруктозы

Это заболевание обычно проявляется у ребенка, когда его отнимают от груди и начинают прикармливать, включая в его рацион фрукты или фруктовые соки. Если придерживаться обычного рациона, то начинается рвота, гипогликемические судороги и другие симптомы глубокого нарушения обмена. Такие дети обычно отстают в развитии. Аномалия эта, связанная с недостаточ-

Нарушение
ностью фермента фрукто-
наследуется по аутосомно-
более мягкая форма в
бывает обусловлена аутосомно-

Гал

Неспособность усваивать
пает в организм ребенка
катаракты, увеличению
умственного развития. Если
на рацион, не содержащий
жать многих осложнений
значение своевременного
троцитов удается выявить
лактозо-1-фосфатуридилтр
следуется по аутосомно-ре-

Глик

Первоначально такие аномалии
не болезни Гирке; о том, что
гетерогенна, было известно
возможность показать, что
аномалий, при которых не
ментов ведет соответствующим
проявлениям. Нет сомнений
научимся распознавать бо-
люсик (1966) идентифициро-
ются по аутосомно-рецессив-
случаях (однако не при все-
гетерозиготных носителей.

Для этой аномалии характерно
большого количества оксалата
ката кальция почечных камней
дуется по аутосомно-рецессив-
мягкая форма, очевидно, обуслов-
чается только у му-

Первичная ги

ностью фермента фруктозо-1-фосфатаальдолазы, обычно наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако более мягкая форма в некоторых семьях, по-видимому, бывает обусловлена аутосомным доминантным геном.

Галактоземия

Неспособность усваивать галактозу, которая поступает в организм ребенка с пищей, приводит к развитию катаракты, увеличению печени и селезенки, к задержке умственного развития. Если как можно раньше перейти на рацион, не содержащий лактозы, то удастся избежать многих осложнений. Ясно поэтому, как велико значение своевременного диагноза. При анализе эритроцитов удастся выявить недостаточность фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Гликогенозы

Первоначально такие аномалии носили общее название болезни Гирке; о том, что болезнь эта клинически гетерогенна, было известно давно. Сейчас появилась возможность показать, что речь идет о целой группе аномалий, при которых недостаточность различных ферментов ведет соответственно к различным клиническим проявлениям. Нет сомнений в том, что со временем мы научимся распознавать больше отдельных форм. Маккьюсик (1966) идентифицировал 9 форм; все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу; в некоторых случаях (однако не при всех формах) удастся выявлять гетерозиготных носителей.

Первичная гипероксалурия

Для этой аномалии характерно выделение с мочой большого количества оксалатов и образование из оксалата кальция почечных камней. Тяжелая форма наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но описана мягкая форма, очевидно доминантная, которая встречается только у мужчин.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет встречается в популяции с частотой около 1%, а риск развития диабета к 70 годам составляет для популяции в целом около 5%. Несомненно, что в этиологии диабета играют роль самые разнообразные факторы. Тем не менее известно, что диабет часто встречается в семьях, причем наблюдают легкие и тяжелые формы, формы с ранним или поздним проявлением и даже формы, которые по клинической картине иногда относят к сосудистым заболеваниям. Эти данные наводят на мысль о том, что в этиологии разнообразных форм имеется много общего. Как правило, при ранней форме диабета, т. е. когда он проявляется в молодом возрасте (до 20 лет), инсулин в поджелудочной железе больного почти не образуется, при позднем же проявлении диабета образование инсулина составляет примерно 50% нормы. Однако в последнем случае этот инсулин (а быть может, какое-то другое вещество, выделяемое островками Лангерганса) не способен участвовать в клеточном метаболизме гликогена.

Часто высказывают предположение, что некоторые или даже все случаи сахарного диабета относятся к моченным. Считалось, что проявление диабета в детстве характерно для случаев гомозиготности по данному аутосомному рецессивному гену, а в более старшем возрасте — для гетерозиготности. Некоторые другие авторы пытались объяснить все случаи, исключая, пожалуй, некоторые формы сенильного или пресенильного диабета, гипотезой аутосомно-рецессивного наследования. Ряд данных, действительно, совместим с этой гипотезой, если предполагать пенетрантность у гомозигот равной 20%. Всегда подчеркивают, что если семья идентифицируется по одному пораженному члену, то частоты диабета у sibсов в трех разных ситуациях, т. е. когда родители здоровы, когда поражен один из них или когда поражены оба, относятся как 1:2:4. Однако сказанное наблюдалось и в отношении других заболеваний, таких, например, как ревматизм, псориаз и шизофрения. Хотя такая ситуация совместима с гипотезой аутосомно-рецессивного наследования, она не противоречит и гипотезе

полигенного предрасположения с пороговым эффектом, последняя же представляется более подходящим объяснением.

Было показано, что в плазме некоторых лиц с поздним диабетом циркулируют антагонисты инсулина, которые удается выделить с альбуминовой фракцией белков плазмы, а затем отделить от нее. Таких индивидуумов принято называть синальбумин-положительными. Есть данные, что эта способность к выработке антагонистов инсулина наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако не у всех синальбумин-положительных индивидуумов развивается диабет; иногда у них даже не отмечается патологических колебаний уровня сахара в крови (Воллэнс-Оуэн и Лилли, 1961). С помощью теста на толерантность к глюкозе (с кортизоном или без него) удалось показать, что частота случаев патологических колебаний уровня глюкозы в крови среди близких родственников больных диабетом (при любом возрасте его проявления) составляет 10—20%, т. е. значительно выше, чем в популяции в целом.

При медико-генетическом консультировании необходимо руководствоваться следующими двумя моментами. Во-первых, не следует исходить из того, что известно о генетических механизмах — риск следует определять эмпирически. Во-вторых, надо учитывать, что возраст проявления болезни имеет большое значение при определении величины риска для родственников пробандов. Трудно решить, какие из опубликованных данных лучше всего подходят для обоснования эмпирического риска; публикации эти существенно различаются по частотам заболевания у родственников пробандов. Кроме того, ни в одном из исследований нет исчерпывающих данных по одной и той же популяции, а следовательно, нет и возможности ответить на все вопросы, которые могут возникнуть при консультировании. Неизбежно, например, что в любой популяции доля диабетиков, вступающих в брак с диабетиками, крайне мала. Случаев таких браков описано много, но это все разнообразные данные, относящиеся к разным популяциям.

Если учитывать эти трудности, то наиболее целесообразным представляется выводить эмпирический риск

по возможности из усредненных литературных данных для различных ситуаций, в которых оценка риска наиболее обоснованна. Прежде чем приступить к обсуждению этих величин, следует упомянуть о так называемом врожденном диабете. Иногда у новорожденных развивается острое нарушение углеводного обмена с гипергликемией, гликозурией и обезвоживанием. Инсулинотерапию в таких случаях редко приходится продолжать больше года; иногда, однако, неонатальный диабет не проходит, и тогда можно говорить об истинном врожденном диабете. Считается, что в большинстве таких случаев речь идет о так называемом *преддиабетическом состоянии* у матери.

Риск для sibсов больных сахарным диабетом

а) Если ни один из родителей не поражен

При ранней форме диабета у пробанда риск развития у sibсов такой же формы диабета составляет, по-видимому, $\frac{1}{20}$; к этому надо добавить риск развития поздней формы диабета (еще $\frac{1}{20}$). Эти величины следует несколько увеличить, если имеются еще пораженные среди близких родственников (не родители) или если пробанд страдает тяжелой ранней формой заболевания. Если поражен не один ребенок, а два или несколько, то риск для следующих sibсов надо удвоить.

б) Если поражен один из родителей

При ранней форме диабета у одного из родителей вероятность того, что у sibсов, следующих за пораженным ребенком, разовьется такая же форма, приблизительно равна $\frac{1}{10}$; к этому следует добавить риск возникновения поздней формы болезни — тоже $\frac{1}{10}$.

Если у родителя болезнь проявилась в среднем возрасте, то величины риска будут соответственно $\frac{1}{15}$ плюс еще $\frac{1}{15}$.

в) Если
Если один ребенок
щих sibсов будет $\frac{1}{5}$

Определение риска д.
(до рождения)

а) Если пора

По-видимому, не им
лей болен. Если один
формой диабета, риск
у ребенка близок к $\frac{1}{10}$
ным количеством данны
возникновения поздней
пожалуй, подходящей ве
тель болен поздней фор
бенка будет соответствен

б) Если пора

При ранней форме диа
развития такой же формы
до $\frac{1}{5}$, но если ни один из
страдает, то этот риск уме
риск будет промежуточным
нами, если один из родите
диабета, а другой — поздн
а более позднем возрасте,
половину от этих величин.

Сейчас различают
вания, которое ра
синдром Хур
мукополи

в) Если поражены оба родителя

Если один ребенок уже болен, то риск для последующих sibсов будет $\frac{1}{5}$ и еще $\frac{1}{5}$.

**Определение риска для потомства больных диабетом
(до рождения пораженного ребенка)****а) Если поражен один из родителей**

По-видимому, не имеет значения, какой из родителей болен. Если один из родителей страдает ранней формой диабета, риск возникновения такой же формы у ребенка близок к $\frac{1}{10}$. Мы не располагаем достаточным количеством данных для обоснования оценки риска возникновения поздней формы диабета в этом случае; пожалуй, подходящей величиной будет $\frac{1}{20}$. Если родитель болен поздней формой диабета, то риск для ребенка будет соответственно $\frac{1}{20}$ и $\frac{1}{30}$.

б) Если поражены оба родителя

При ранней форме диабета у обоих родителей риск развития такой же формы у потомства составляет около $\frac{1}{5}$, но если ни один из родителей ранней формой не страдает, то этот риск уменьшается до $\frac{1}{20}$. И наконец, риск будет промежуточным между этими двумя величинами, если один из родителей страдает ранней формой диабета, а другой — поздней. Риск развития болезни в более позднем возрасте, вероятно, увеличивается на половину от этих величин.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ**Гаргойлизм**

Сейчас различают несколько разновидностей заболевания, которое ранее носило название «гаргойлизм», или «синдром Хурлер». Термин *синдром Хурлер* в настоя-

щее время оставлен для аутосомного рецессивного заболевания, которое обнаруживается при рождении; клиническим симптомом, отличающим его от синдрома Хэнтера, является помутнение роговицы. Известна более мягкая и медленно прогрессирующая форма, которая также наследуется по аутосомно-рецессивному типу — это синдром Шейе. Для этой формы характерно избыточное выделение с мочой хондроитинсульфата В.

Синдром Санфилиппо иногда лишь с трудом можно отличить от синдрома Хурлер. Соматические аномалии менее выражены, однако наблюдается более тяжелая степень умственной отсталости; в этом случае с мочой выделяется только гепаринсульфат. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болезнь Брэйлсфорда — Моркио гетерогенна, что в дальнейшем, вероятно, удастся подтвердить биохимически, однако в типичной форме она представляет собой также аутосомно-рецессивный мукополисахаридоз.

При синдроме Марото — Лами, который также наследуется по аутосомно-рецессивному типу, выражена костная дистрофия, однако внешний облик больного не такой, как при гаргойлизме. Обычно наблюдается помутнение роговицы и тяжелая степень умственной отсталости. Как и при синдроме Шейе, в моче обнаруживается избыточное количество хондроитинсульфата В.

Как уже было сказано, синдром Хэнтера трудно отличить от синдрома Хурлер; важно учесть, что первый встречается только у мужчин и не сопровождается помутнением роговицы; в моче обнаруживается хондроитинсульфат В и гепаринсульфат. Этот синдром считается X-сцепленным рецессивным.

Можно ожидать, что в дальнейшем будут идентифицированы другие формы мукополисахаридозов с поражением соединительной ткани. Разработан многообещающий метод для обнаружения носителей как аутосомных рецессивных, так и X-сцепленных форм заболевания; последнее очень важно для консультирования. Метод основан на длительном культивировании фибробластов, выделенных из организма обследуемого; культуру клеток затем подвергают специальному окрашиванию для выявления метакромазии. Методика эта еще

НАРУШЕНИЯ
достаточно сложна и
как ее авторов; она не
чтобы на основании от
блестах женщины мож
ключить ее гетерозигот
ответ имеет определе
тельном контроле.

НАРУШЕНИЯ

ЛИПОП

Существует по крайн
ванных липидозов, одна
ясен; наблюдается некот
ских показателей. Наиб
является тип II, при кот
ринемия (Стэнберн и др
это нарушение обусловле
нантного гена с непостоя
поскольку лежащие в его
выяснены и поскольку би
крываются, а решение в
зависит от произвольно
то, вероятно, лучше исхо
предрасположения и пол
кой риска. На основе та
родственников (первая ст
но $\frac{1}{5}$. При обнаружении д
демии необходима консуль

ДРУГИЕ

Локализованные липид
миелина (лейкодистрофии
ствует ряд других наруше
вызывают характерные си
тацией единичного гена
ваться при оценке са
ниям относятся са

достаточно сложна и пока дает результат лишь в руках ее авторов; она не разработана до такой степени, чтобы на основании отсутствия метахромазии в фибробластах женщины можно было бы с уверенностью исключить ее гетерозиготность. Однако положительный ответ имеет определенную ценность, особенно при тщательном контроле.

НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

ЛИПОПРОТЕИДЕМИИ

Существует по крайней мере пять типов генерализованных липидозов, однако характер их до конца не ясен; наблюдается некоторое перекрывание биохимических показателей. Наиболее распространенным типом является тип II, при котором доминирует гиперхолестеринемия (Стэнбери и др., 1966). Предполагалось, что это нарушение обусловлено действием единичного доминантного гена с непостоянной пенетрантностью. Однако поскольку лежащие в его основе нарушения обмена не выяснены и поскольку биохимические показатели перекрываются, а решение вопроса о наличии поражения зависит от произвольно выбранных критериев нормы, то, вероятно, лучше исходить из гипотезы полигенного предрасположения и пользоваться эмпирической оценкой риска. На основе такой оценки риск для близких родственников (первая степень родства) равен примерно $\frac{1}{5}$. При обнаружении других типов гиперлипопротеидемии необходима консультация специалиста.

ДРУГИЕ ЛИПИДОЗЫ

Локализованные липидозы с нарушением обмена миелина (лейкодистрофии) описаны в гл. IX. Существует ряд других нарушений обмена липидов, которые вызывают характерные симптомы и определяются мутацией единичного гена. Этим и следует руководствоваться при оценке риска. К таким моногенным поражениям относятся следующие.

Акантоцитоз (абеталипопротеидемия)

Это заболевание, характеризующееся стеаторреей, пигментной дегенерацией радужной оболочки, атаксической нейропатией и характерной формой эритроцитов (форма зубчатого колеса), наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Семейная амавротическая идиотия

Все ганглиозидные липидозы — классическая детская болезнь Тэй-Сакса, ее ювенильная форма и форма с поздним проявлением — наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Болезнь Гоше (цереброзидный липидоз)

Болезнь Гоше и в инфантильной, и в поздней форме является аутосомно-рецессивной. Однако при ювенильной и особенно при поздней формах она иногда проявляется у гетерозигот. При оценке риска следует исходить из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования с той оговоркой, что если у одного из родителей имеется поздняя форма болезни Гоше, то возможность рождения пораженного ребенка (хотя и с менее тяжелой формой болезни) не исключается.

Болезнь Нимана — Пика (сфингомиелиновый липидоз)

Хотя существуют разные формы этого заболевания, все они, по-видимому, наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Болезнь Фабри (ангиокератомный гликолипидоз)

Это Х-сцепленное заболевание. Оно является не полностью рецессивным, поскольку встречаются пораженные женщины. Однако у гетерозиготных женщин оно проявляется в более легкой форме, чем у гемизиготных мужчин.

ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Кроме альбинизма, могут проявляться аминемия, повышенные уровни крови и выведение это-
вемые первичные нару-
Аминоацидурии другой
тате поражения почеч-
смотря на нормальны
аминокислот в крови
мочу. Поражения поч-
вичными и в той или
быть и вторичными, с
низме аномальных про-
болезни Вильсона.

ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Ниже приводятся
нарушений. Оценка р-
ляет трудностей (гл.

Альбинизм (полная форма)
Алькаптонурия

Аргининоянтранная аци-
Кетонурия (нарушение о-

аминокислот с развет-
ной цепью, болезнь
вого сиропа)

Цитрулинемия
Цистадинемия

Гастатионинурия
Гомоцистинурия

Окислительная (два
АМИНОАЦИДУРИИ

Существуют опре-
ции этих нарушений

почечных и других

ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА

Кроме альбинизма, нарушения аминокислотного обмена проявляются аминоацидуриями, в основе которых лежит повышение уровня той или иной аминокислоты в крови и выведение этого избытка с мочой. Это так называемые *первичные* нарушения аминокислотного обмена. Аминоацидурии другого типа могут возникать в результате поражения почечных канальцев, при котором, несмотря на нормальный или даже пониженный уровень аминокислот в крови, последние все же переходят в мочу. Поражения почечных канальцев могут быть первичными и в той или иной мере специфичными, а могут быть и вторичными, связанными с накоплением в организме аномальных продуктов обмена, как, например, при болезни Вильсона.

ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА

Ниже приводится список аутосомных рецессивных нарушений. Оценка риска в таких случаях не представляет трудностей (гл. VI).

Альбинизм (полная форма)	Гипераммонемия
Алькаптонурия	Гиперглицинемия (с гиперглицинурией)
Аргининоянтарная ацидурия	Гиперлизинемия
Кетонурия (нарушение обмена аминокислот с разветвленной цепью, болезнь кленового сиропа)	Гиперпролинемия
Цитрулинемия	Гиперсаркозинемия
Цистатионинурия	Метионинемия
Гистидинемия	Фенилкетонурия
Гомоцистинурия	Тирозинемия
Оксипролинемия (два типа)	

АМИНОАЦИДУРИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Существуют определенные трудности в классификации этих нарушений, и для большинства из них природа почечных и других поражений достоверно неизвестна.

Глицинурия

Появление глицина в моче как изолированная аминок-ацидурия, связанная или не связанная с почечной гли-козурией, является доброкачественным аутосомным до-минантным нарушением. Его не следует смешивать с другим заболеванием, при котором также встречается глицинурия. Речь идет о гиперглицинемии — тяжелом нарушении аминокислотного обмена, которое сопровож-дается тяжелой степенью умственной отсталости.

Цистинурия

В основе цистинурии лежит нарушение реабсорбции цистина, лизина, аргинина и орнитина в почечных ка-нальцах. Существуют, по-видимому, две формы — обе аутосомно-рецессивные, которые предрасполагают к образованию цистиновых камней. При одной из этих форм гетерозиготы не выявляются, тогда как при другой они идентифицируются по наличию в моче цистина и ли-зина.

Общие аминокислотурии

Наиболее распространенным заболеванием с общей аминокислотурией является цистиноз (его следует отли-чать от цистинурии). При цистинозе наблюдается накоп-ление кристаллов цистина в роговице, ретикуло-эндоте-лиальной ткани и почках. Наследуется по аутосомно-ре-цессивному типу.

Глазо-черепно-почечный синдром (синдром Лоу) яв-ляется единственной Х-сцепленной рецессивной аминок-ислотурией. Патогенез ее не ясен, вполне возможно, что она носит вторичный характер и обусловлена накопле-нием в почках токсичных продуктов нарушенного об-мена. Гетерозиготных носителей можно выявить по по-мутнению хрусталика, которое диагностируется при об-следовании с помощью щелевой лампы.

Болезнь Гартнепа представляет собой редкое ауто-сомно-рецессивное поражение. Результаты анализа мочи такие же, как и при цистинозе. Отличительный симп-том — легкий атопический дерматит.

Термин «синдром»
общее название,
другие, еще не иде

Другие н
с функциональн

Почечная глик
минантным заболе
рецессивные форми

Нефрогенн

Это Х-сцеплен
шла речь в гл. V).

Рахит, не подда
витами

Синдром харак
ным наследованием
аутосомная домина

НАРУШЕ

Высокий уровень
ный для подагры, м
тическими механиз
гиперурикемии тру
является решающей
дается высокая ча
является задолго
Некоторые авторы
но-доминантного на
ностью у обоих пол
авторы склоняются
жения.

Термин «синдром Фанкони» лучше использовать как общее название, объединяющее цистиноз и, возможно, другие, еще не идентифицированные формы.

Другие нарушения обмена, связанные с функциональным поражением почечных канальцев

Почечная гликозурия относится к аутосомным доминантным заболеваниям, однако описаны и аутосомные рецессивные формы.

Нефрогенный (вазопрессин-устойчивый) несахарный диабет

Это Х-сцепленное рецессивное заболевание (о нем шла речь в гл. V).

Рахит, не поддающийся лечению обычными дозами витамина D (с гипофосфатемией)

Синдром характеризуется доминантным Х-сцепленным наследованием. Однако существует, по-видимому, и аутосомная доминантная форма.

НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

ПОДАГРА

Высокий уровень мочевой кислоты в крови, характерный для подагры, может определяться различными генетическими механизмами, и в каждом конкретном случае гиперурикемии трудно бывает узнать, какая из причин является решающей. У родственников пробандов наблюдается высокая частота гиперурикемии; последняя является задолго до клинических симптомов подагры. Некоторые авторы придерживаются гипотезы аутосомно-доминантного наследования с пониженной пенетрантностью у обоих полов, но более низкой у женщин; другие авторы склоняются в пользу полигенного предрасположения.

Довольно трудно отдать предпочтение какой-либо из этих гипотез. Нет сомнений в том, что уровень мочевой кислоты в крови характеризуется непрерывным распределением, однако не ясно, является ли оно двухвершинным или одновершинным. В юношеском возрасте, по-видимому, гиперурикемия встречается редко (если вообще встречается), но после наступления половой зрелости уровень мочевой кислоты в крови у какой-то доли мужчин оказывается повышенным, у женщин же это наблюдается очень редко. Вопрос заключается в следующем: представляют ли эти мужчины группу, соответствующую высоким средним значениям (тогда как у остальной популяции оно ниже), или же можно считать, что распределение является одновершинным, а гиперурикемия и, возможно, подагра, являются выражением порогового эффекта.

Каково бы ни было объяснение, оценки риска должны быть эмпирическими. Из мужчин — близких родственников пробанда (первая степень родства) — у 20—25% обнаруживается гиперурикемия (по общепринятым стандартам). Для этих родственников с гиперурикемией риск появления подагры составляет около $\frac{1}{5}$. Вероятность заболевания подагрой для ребенка пробанда составляет $\frac{1}{25}$.

Ксантинурия

Пока собрано очень мало данных по генетике этого крайне редкого заболевания, но тем не менее при оценке риска следует исходить из гипотезы аутосомного рецессивного наследования.

Ороти́коаци́дурия

Эта редкая патология, для которой характерно наличие большого количества оротовой кислоты в моче и анемия, не поддающаяся лечению витамином В₁₂, фолиевой кислотой и препаратами железа. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако выявление гетерозигот возможно.

Это X-сцепленные рецессивными парами гена могут быть носители фермента.

НАРУШЕНИЯ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ

Эритроцитоз

Редкое тяжело протекающее у новорожденных заболевание, характеризующееся увеличением эритропоэза, гипербилирубинемией, желтухой, гипоксией, гемолизом эритроцитов. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характеризуется увеличением эритроцитов, гипербилирубинемией, желтухой, гипоксией, гемолизом эритроцитов. При этом в моче не обнаруживаются признаки гемолиза.

Острая и хроническая желтуха

В Англии наиболее частой является острая желтуха новорожденных, которая иногда называется болезнью новорожденных. Заболевание характеризуется увеличением эритроцитов, гипербилирубинемией, желтухой, гипоксией, гемолизом эритроцитов. При этом в моче не обнаруживаются признаки гемолиза.

Синдром Найхана

Это X-сцепленная гиперурикемия, связанная со спастическими параличами. Гетерозиготные носители этого гена могут быть выявлены путем исследования активности фермента.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПОРФИРИНА И ГЕМА

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПОРФИРИИ

Эритропоэтическая порфирия

Редкое тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся у детей. Оно характеризуется нарушением эритропоэза, повышенной чувствительностью к действию солнечных лучей, розовым окрашиванием зубов и гирсутизмом. Известна более мягкая и, вероятно, более редкая форма (эритропоэтическая фотопорфирия), которая наследуется также по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется повышенной чувствительностью к действию солнечных лучей; нормобласты костного мозга обладают характерной флуоресценцией в ультрафиолетовом свете; при этой форме усиленного выведения порфирина с мочой не наблюдается, отсутствуют также признаки гирсутизма и гиперпигментация.

Острая интермиттирующая порфирия

В Англии наиболее распространенной формой порфирии является острая интермиттирующая порфирия, которая иногда называется шведской формой. Приступы заболевания провоцируются сульфаниламидами, барбитуратами, эстрогенами, гризеофульвином и другими лекарственными препаратами. Они начинаются острыми болями в животе и часто так впервые проявляются. В дальнейшем развиваются неврологические симптомы, которые, однако, могут быть и первыми. Повторные приступы ведут к выраженным остаточным явлениям, в том числе к деменции. В основе патологии лежит, по-видимому, усиленное образование альфа-аминолевулиновой кислоты,

что сопровождается усиленным выделением порфобилиногена с мочой. Генетические механизмы окончательно не установлены; предполагается наследование по аутосомно-доминантному типу. Однако пенетрантность не постоянна и может зависеть от применения упомянутых лекарственных препаратов или же от каких-то неизвестных факторов.

Когда такое заболевание диагностируется, семьи больного или его дети обращаются в консультацию, желая знать, каков риск для них быть пораженными той же болезнью или передать ее потомству. К сожалению, часто на эти вопросы невозможно ответить. Если в анамнезе нет указаний на характерные приступы, а клинические симптомы неврологических нарушений отсутствуют, то выявить гетерозиготность можно по присутствию порфибилиногена или альфа-аминолевулиновой кислоты в моче и порфирина в кале. Однако даже в хорошо оснащенных лабораториях со штатом опытных лаборантов результаты оказываются иногда сомнительными или отрицательными при обследовании заведомых гетерозигот. Кроме того, до полового созревания все эти тесты редко бывают положительными. В нашей практике при оценке риска до наступления половой зрелости мы основываемся на генетических вероятностях, а у взрослых применяем необходимые тесты.

Если индивидуум с генетическим риском гетерозиготности по этому гену, равным $\frac{1}{2}$ (т. е. ребенок пораженного родителя), обследуется после наступления половой зрелости и при этом заболевание не обнаруживается, то все же вероятность гетерозиготности еще остается равной $\frac{1}{3}$. Таких индивидуумов следует предупредить о том, что данный тест не является решающим, и посоветовать повторное обследование через некоторое время.

Мозаичная порфирия
(наследственная фотокопропорфирия)

Эта форма, часто называемая южноафриканской порфирией, характеризуется болями в животе и неврологическими симптомами, а также повышенной чувствитель-

ностью к действию соли
быть спровоцированы ба
дами; однако не у всех
минантному гену имеются
рода нарушений обмена,
изучена недостаточно по
розигот можно выявить
фиринов в кале, а при ос
выведению с мочой аль
порфобилиногена и порф
риска не представляет т

НАРУШЕНИ

Гипер6

Эта тяжелая негемолитическая в неонатальном периоде процесса превращения билирубина в глюкуронид (синдром Желтого ребенка) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготность можно обнаружить в моче его гликозурией. Описано несколько семейств с аутосомно-доминантно наследуемой гипербилирубинемией. Доминантно наследующиеся в основе патологии не известны.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С
Болезнь Вильсона (патогенез)
однако

Патогенез этого
однако, что он
типу. Ха

Патогенез этого заболевания, однако, что оно наследуется по типу. Характерная поврежденность вызванного повреждением накопления продуктов.

Первичный подавляющее в возрасте 13 лет

Поддавляющее большинство в возрасте от 40 лет по-видимому, наследуют Первичный

ностью к действию солнечных лучей. Приступы могут быть спровоцированы барбитуратами и сульфаниламидами; однако не у всех гетерозигот по аутосомному доминантному гену имеются явные признаки болезни. Природа нарушений обмена, лежащих в основе заболевания, изучена недостаточно полно; известно, однако, что гетерозигот можно выявить по высокому уровню копропорфиринов в кале, а при острых приступах — по усиленному выведению с мочой альфа-аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена и порфирина. Благодаря этому оценка риска не представляет трудностей.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЕМА

Гипербилирубинемия

Эта тяжелая негемолитическая желтуха, проявляющаяся в неонатальном периоде, обусловлена нарушением процесса превращения билирубина в его водорастворимый глюкуронид (синдром Криглера—Наджара); она наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Выявить гетерозиготность можно путем введения ментола и определения в моче его глюкуронида.

Описано несколько других, более мягких форм негемолитической гипербилирубинемии — все они являются аутосомными доминантными заболеваниями. Механизмы, лежащие в основе патологии, ни для одной из этих форм не известны.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОБМЕНОМ МЕТАЛЛОВ

Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация)

Патогенез этого заболевания не выяснен. Известно, однако, что оно наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характерная аминоацидурия — вторичное явление, вызванное повреждением почечных канальцев вследствие накопления продуктов нарушенного обмена.

Первичный гемохроматоз

Подавляющее большинство случаев болезни начинается в возрасте от 40 до 60 лет. Нарушение обмена, по-видимому, наследуется как доминантный признак, но

в некоторых случаях дело не доходит до клинического проявления. На предклинической стадии аномалию можно обнаружить по насыщению трансферрина плазмы железом или по увеличению уровня железа в сыворотке. Заболевание встречается у мужчин в 10—20 раз чаще и проявляется у женщин в более позднем возрасте. Риск для близких родственников (первая степень родства) равен $\frac{1}{2}$. Вероятно, лишь в половине случаев отмечается тяжелое поражение.

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА

Амилоидозы

Существует несколько наследственных общих амилоидозов. Все они либо географически обособлены, либо описаны в отдельных семьях. Амилоидная нейропатия наблюдается при семейной средиземноморской лихорадке, которая представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание. Форма с поражением периферических нервов распространена на северо-западе Португалии и, по-видимому, является аутосомным доминантным признаком; другая форма, поражающая периферические нервы, описана в одной семье в США.

Гипофосфатазия (фосфоэтаноламинурия)

Это заболевание обычно тяжело поражает детей; оно характеризуется низким уровнем фосфатазы в сыворотке крови. Если такой ребенок выживает, то у него развиваются поражения скелета. Заболевание является аутосомным рецессивным, однако гетерозиготы выявляются по низкому уровню активности щелочной фосфатазы и высокому содержанию фосфоэтанолamina в моче.

Гиперфосфатаземия

Есть два заболевания, характеризующиеся повышенной активностью щелочной фосфатазы в сыворотке и стимуляцией остеогенеза.

Хроническая фатаземия (ювенильная) corticalis deformans — редкое заболевание, описано у сибицков родстве. Риск для потомства аутосомно-рецессивный. Хроническая фатаземия (hyperostosis) Бюхема) проявляется сомный рецессивный

Псевдогипопаратиреоз

Это редкое заболевание, характеризующееся востью, отставание в развитии пораженные зубы. Типичны не поддающиеся лечению гормона.

Характер наследования — сцепленного доминантного, чаще у женщин, чем у мужчин, по-видимому, поражения мужчин следует исходить из наследования одной пораженной матерью

БОЛЕЗНИ

БОЛЕЗНИ

Врожденное редкое заболевание, характеризующееся рожденных, родившихся, тиреотоксикозом; если ребенок излечен, если ребенок видной железы

Хроническая идиопатическая врожденная гиперфосфатаземия (ювенильная болезнь Педжета, hyperostosis corticalis deformans juvenilis, гиперфосфатазия) является редким заболеванием, которое проявляется в детстве, описано у сибсов и в потомстве родителей, состоящих в родстве. Риск для сибсов устанавливается исходя из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования.

Хроническая поздняя идиопатическая гиперфосфатаземия (hyperostosis corticalis generalisata, болезнь Ван-Бюхема) проявляется у взрослых и наследуется как аутосомный рецессивный признак.

Псевдогипопаратиреоидия (остеодистрофия Олбрайта)

Это редкое заболевание характеризуется карликовостью, отставанием в умственном развитии, генерализованными поражениями скелета и аномалиями ногтей и зубов. Типичны гиперфосфатемия и гипокальциемия, не поддающиеся лечению препаратами паратиреоидного гормона.

Характер наследования предполагает наличие Х-сцепленного доминантного гена. Чаще поражаются женщины, чем мужчины, но заболевание по мужской линии, по-видимому, не передается. Более тяжелого поражения мужчин не отмечалось. При оценке риска следует исходить из гипотезы Х-сцепленного доминантного наследования с той оговоркой, что риск для сыновей пораженного мужчины минимален.

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тиреотоксикоз

Врожденный тиреотоксикоз

Это редкое заболевание иногда встречается у новорожденных, родившихся у матерей с активным или латентным тиреотоксикозом. Нередки случаи спонтанного излечения; если ребенок выживает, то состояние щитовидной железы через несколько месяцев нормализуется.

Болезнь Граве (токсический диффузный зоб, первичный тиреотоксикоз, экзофтальмический зоб)

При болезни Граве тиреотоксикоз сопровождается увеличением щитовидной железы и аномалиями глаз. Отношение числа мужчин к числу женщин среди больных 1 : 6. Хотя болезнь наблюдается в любом возрасте, чаще она возникает в возрасте 45—65 лет. По-видимому, в этиологии болезни Граве играют роль как генетические факторы, так и факторы внешней среды. Хотя семейное накопление случаев иногда отмечается, пока нет достаточного количества данных, позволяющих определить риск для родственников; пожалуй, разумная величина риска для близких родственников (первая степень родства) будет $\frac{1}{10}$ (см. гл. XXIII).

Токсический узловатый зоб и токсическая аденома

Заболевание обычно развивается на фоне простого зоба, существующего в течение ряда лет. Оно чаще встречается у женщин. Частота среди близких родственников (первая степень родства), по-видимому, выше, чем в популяции в целом, однако конкретные цифры пока не известны и риск следует считать низким.

Гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз может быть следствием недостаточности одного из ферментов биосинтеза тироксина. У таких больных какая-то часть щитовидной железы сохраняется, что легко обнаруживается путем пальпации. С возрастом у всех таких детей развивается зоб, хотя в течение ряда лет он может остаться незамеченным. Во всех подобных случаях можно предполагать аутосомно-рецессивный тип наследования. Случаи недоразвития щитовидной железы не относятся к наследственным.

Единственная трудность при консультировании родителей в отношении риска для будущих детей возникает в тех случаях, когда у ребенка определяется гипотиреоз,

а щитовидная железа с радиоактивным изотопом, которая является типом. Однако подобная процедура небезопасна. К 5 годам жизни щитовидная железа составляет около $\frac{1}{4}$ от веса тела, поэтому ее можно пренебречь.

ПОРАЖЕНИЯ

Синдром инфантилизма

Это очень редкое заболевание, которое считается X-сцепленным рецессивным и проявляется у новорожденных.

ПОРАЖЕНИЯ

Нейрогипофизарная недостаточность, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу, также X-сцепленная.

Гипофизарная недостаточность

Существует, по-видимому, несколько форм гипопитуитаризма, передающихся по аутосомно-рецессивному типу. В семье поражен ребенок, если родители являются носителями рецессивного гена. В таких случаях риск для будущих детей составляет $\frac{1}{4}$.

а щитовидная железа не пальпируется. Обследование с радиоактивным иодом позволяет определить, связано ли заболевание с недостаточностью одного из ферментов, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Однако подобная процедура для маленьких детей небезопасна. К 5 годам ситуация обычно проясняется. Если разовьется зоб, то риск для последующих sibсов составляет около $\frac{1}{4}$, если же нет, то риском для sibсов можно пренебречь.

ПОРАЖЕНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Сцепленный с полом инфантильный гипопаратиреоидизм

Это очень редкое заболевание описано у мужчин и считается Х-сцепленным рецессивным признаком. Оно проявляется у новорожденных или в раннем детстве.

ПОРАЖЕНИЯ ГИПОФИЗА

Нейрогипофизарная форма сахарного диабета, реагирующая на антидиуретический гормон, обычно является аутосомным доминантным признаком, но описано также Х-сцепленное рецессивное наследование.

Гипофизарная карликовость

Существует, по-видимому, несколько недостаточно четко очерченных заболеваний, объединенных названием «гипофизарная карликовость», которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Большинство из них являются спорадическими; в тех случаях, когда в семье поражен не один ребенок, а два или несколько или если родители состоят в кровном родстве, следует предполагать рецессивное наследование. В спорадических случаях при отсутствии кровного родства родителей риск для sibсов, по-видимому, равен $\frac{1}{20}$.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА СТЕРОИДОВ

По-видимому, в будущем мы научимся выявлять ряд нарушений метаболизма стероидов при различных видах интерсексуальности или у тех индивидуумов, у которых хромосомный и фенотипический пол не совпадают. Однако пока нам известна лишь одна группа наследственных нарушений метаболизма стероидов.

Гиперплазия надпочечников

Существует три типа гиперплазии надпочечников, которые обусловлены специфической блокадой биосинтеза стероидов и связаны с вирилизацией у женщин и замедлением вирилизации у мужчин. Формы эти клинически различимы по таким признакам, как задержка ионов хлора, гипертония, тяжесть заболевания и характер экскреции стероидов. Следует помнить, что при рождении эти заболевания можно заподозрить только у девочек. Все три формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При другой форме, сопровождающейся липоидной гиперплазией коры надпочечников, у мужчин наблюдается недоразвитие наружных половых органов различной степени — от гипоспадии до недоразвития пениса и мошонки; у женщин гениталии нормальные. Это заболевание также является аутосомным рецессивным. См. гл. XVI.

ЛИТЕРАТУРА

Общие вопросы

New Aspects of Human Genetics (1969). Brit. med. Bull., 25, No. 1.
Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Frederickson D. S. (1966). The Metabolic Basis of Inherited Disease, 2nd edition, McGraw-Hill Book Co., London.

Сахарный диабет

Cooke A. M., Fitzgerald M. G., Malins J. M., Pyke D. A. (1966). Diabetes in children of diabetic couples, Brit. med. J., 2, 674—676.
Harris H. (1950). The familial distribution of diabetes mellitus: a study of the relatives of 1,241 diabetic propositi, Ann. Eugen. (Lond.), 15, 95—119.

Report of a Working Party of Practitioners (1965).
1, 960—962.
Vallance-Owen J.,
in the plasma of ob
806—807.

Danes B. S., Beagrie
study in cell culture, J.
McKusick V. A. (1966).
3rd edition, Henry Kim
Trotter W. R. (1962).
Publications, Oxford.

Wade D. N. (1969). Res
820—839.
Woolf L. I. (1966). R
Springfield, Illinois.

Debré R., Dreyfus
Maroteaux P., S
tics of haemochroma
Williams R., Scheu
of idiopathic haemo

- Report of a Working Party appointed by the College of General Practitioners (1965). The family history of diabetes, *Brit. med. J.*, 1, 960—962.
- Vallance-Owen J., Lilley M. D. (1961). Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetics, *Lancet*, 1, 806—807.

Мукополисахаридозы

- Danes B. S., Bearn A. G. (1966). Hurler's syndrome. A genetic study in cell culture, *J. exp. Med.*, 123, 1—16.
- McKusick V. A. (1966). *Heritable Disorders of Connective Tissue*, 3rd edition, Henry Kimpton, London.
- Trotter W. R. (1962). *Diseases of the Thyroid*, Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Аминоацидурии

- Wade D. N. (1969). Renal tubular disorders, *Brit. J. hosp. Med.*, 2, 820—839.
- Woolf L. I. (1966). *Renal Tubular Dysfunction*, C. C. Thomas, Springfield, Illinois.

Гемохроматозы

- Debré R., Dreyfus J. C., Frézal J., Labie D., Lamy M., Maroteaux P., Schapira F., Schapira G. (1958). Genetics of haemochromatosis, *Ann. hum. Genet.*, 23, 16—30.
- Williams R., Scheuer J., Sherlock S. (1962). The inheritance of idiopathic haemochromatosis, *Quart. J. Med.*, 31, 249—265.

ГЛАВА XX

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ КРОВИ

АНЕМИИ

Диагностика болезней крови настолько сложна, что без консультации с гематологом и без тщательного обследования семьи давать генетический совет ни в коем случае нельзя. Все, что излагается в данной главе, скорее призвано привлечь внимание к существующим проблемам, нежели предложить прямой совет.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Сфероцитоз

Сфероцитоз является аутосомным доминантным заболеванием с постоянной пенетрантностью. Диагноз обычно не представляет трудностей, однако у некоторых гетерозигот с характерной картиной крови и даже со спленомегалией может не быть никаких симптомов. Иногда у детей со сфероцитозом наблюдаются гемолитические кризы; это может происходить в потомстве пораженных гетерозигот, не имеющих явных симптомов.

Эллиптоцитоз

У большинства лиц с эллиптоцитозом не отмечается никаких клинических симптомов, а доля тех, у кого имеются мягкие клинические проявления или даже тяжелые гемолитические кризы, варьирует в различных семьях. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Наслед
Существует мно
ных форм несферо
наиболее распрост
вину и Даси (1954)
гемолита при инку
Большинство ф
описанию, проявля
гие случаи являютс
заболеваний извест
гда как другие встр
совсем ясно, какая
по аутосомно-доми
рецессивному типу
мере гематологичес
наследования.

Если в семье по
или только два сиб
аутосомное домина
Рецессивное наслед
спорадическом случ
Если же случай —
между родителями н
ские и другие ненас
ны, определить рис
трудно. С учетом не
доле доминантных и
дических случаев, ко
ные мутации, некото
можны. Однако во
сультация специали
Анемия Кули пр
мию, не поддающую
проявляется в детск
зам. Наследование
при консультирован
гетерозиготных носи
гематологическим пр
женной спленомегал

Наследственные несфероцитарные гемолитические анемии

Существует множество отдельных редких наследственных форм несфероцитарной гемолитической анемии. Две наиболее распространенные из них — типы I и II по Селвину и Даси (1954) — можно различить по особенностям гемолиза при инкубации клеток с глюкозой *in vitro*.

Большинство форм анемии, соответствующих этому описанию, проявляются в раннем детском возрасте. Многие случаи являются спорадическими, но для некоторых заболеваний известно проявление в двух поколениях, тогда как другие встречаются только у сибсов. Поэтому не совсем ясно, какая часть этих заболеваний наследуется по аутосомно-доминантному, а какая — по аутосомно-рецессивному типу. Кроме того, далеко не ясно, в какой мере гематологические особенности коррелируют с типом наследования.

Если в семье поражены один из родителей и ребенок или только два сибса, то, очевидно, надо предполагать аутосомное доминантное или рецессивное наследование. Рецессивное наследование можно предположить также в спорадическом случае при кровном родстве родителей. Если же случай — спорадический и кровного родства между родителями нет и если аутоиммунные гемолитические и другие ненаследственные типы анемии исключены, определить риск для сибсов и для потомства очень трудно. С учетом некоторых допущений об относительной доле доминантных и рецессивных типов или доле спорадических случаев, которые представляют собой доминантные мутации, некоторые предположительные оценки возможны. Однако во всех таких случаях необходима консультация специалиста-гематолога и генетика.

Анемия Кули представляет собой гипохромную анемию, не поддающуюся лечению пиридоксином, которая проявляется в детском возрасте и ведет к гемохроматозам. Наследование Х-сцепленное, что легко установить при консультировании особенно потому, что выявление гетерозиготных носителей возможно по незначительным гематологическим признакам, а иногда по слабо выраженной спленомегалии.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

В Англии серповидноклеточная анемия не имеет большого значения для медико-генетических консультаций. Серповидноклеточность и серповидноклеточная анемия в основном встречаются у народов Африки и Ближнего Востока. Большинство обычных форм могут рассматриваться при консультировании как аутосомные рецессивные заболевания, при которых возможно выявление гетерозигот (серповидноклеточность). Однако и в этих случаях необходима консультация с гематологом, поскольку существуют разновидности заболевания.

Талассемия встречается в основном в районе Средиземноморья и в некоторых других географических районах, где она представляет серьезную проблему для органов здравоохранения. У гомозигот к концу первого года жизни иногда развивается тяжелая анемия, увеличивается печень и селезенка (*talassemia major*). У гетерозигот развивается *talassemia minor* — мягкая форма болезни; таких индивидуумов легко выявить с помощью гематологического обследования. Однако существует целый ряд родственных заболеваний, которые определяются необычной комбинацией гемоглобинов; поэтому всегда необходимо консультироваться с гематологом.

Некоторые случаи гемолитической анемии могут быть связаны с другими специфическими аномалиями гемоглобинов или с их комбинациями. Если в таких случаях, удается точно установить тип гемоглобина, то оценка риска для потомства или сибсов не представляет большого труда.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Описано небольшое число семей, в которых характер наследования нормоцитарной и микроцитарной анемий соответствует расщеплению аутосомных доминантных или рецессивных признаков. В целом эти анемии не относятся к тяжелым, и оценка риска должна быть основана на данных родословной. В спорадических случаях очень трудно решить, относится ли данный случай к на-

НАСЛЕДСТВЕННОМУ или
ка риска для близ
родства) должна
семьях у сибсов бы
ческой анемии; на о
предполагать аутосо
Анемия Фанкони
ванной миелопатией
копении и тромбоци
заболевания часто
местах, которые обь
возраста половой зр
как результат наруш
ных, как и при син
множественные случа
пораженных и их ро
Заболевание наслед
типу.

АУТОИММУННЫЕ

Существует три р
литической анемии: п
пароксизмальные хо
из них, по-видимому,
торами.

АУТОИММУННЫЕ

Пер

Пернициозная ане
раза чаще у женщин
80% таких больных с
дочным клеткам желу
к так называемому ви
же имеется один из ви
мерно у 15% больных
рушения функции ци
тоидного артрита у н
ляции в целом. Показ
пернициозной анемии

следственному или приобретенному заболеванию, и оценка риска для близких родственников (первая степень родства) должна быть минимальной. В нескольких семьях у сибсов была описана мягкая форма апластической анемии; на основании полученных данных можно предполагать аутосомное рецессивное наследование.

Анемия Фанкони является по существу генерализованной миелопатией, которая выражается в анемии, лейкопении и тромбоцитопении. У детей первым признаком заболевания часто является пигментация кожи в тех местах, которые обычно темнеют только по достижении возраста половой зрелости. Позже проявляется астения как результат нарушения кроветворения. У таких больных, как и при синдроме Блума (гл. XXIII), имеются множественные случайные разрывы хромосом, а у части пораженных и их родственников развивается лейкемия. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

АУТОИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Существует три различных типа аутоиммунной гемолитической анемии: идиопатические, вторичные анемии, пароксизмальные холодовые гемоглобинурии. Ни один из них, по-видимому, не обусловлен генетическими факторами.

АУТОИММУННЫЕ НЕГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Пернициозная анемия

Пернициозная анемия встречается примерно в два раза чаще у женщин, чем у мужчин. Приблизительно у 80% таких больных обнаруживаются антитела к обкладочным клеткам желудка и более чем у 50% — антитела к так называемому внутреннему фактору. У многих также имеется один из видов антиреоеидных антител. Примерно у 15% больных можно обнаружить некоторые нарушения функции щитовидной железы, а частота ревматоидного артрита у них значительно выше, чем в популяции в целом. Показано, что примерно у 30% больных пернициозной анемией одновременно наблюдается так

называемая железodefицитная анемия. Кроме того, в таких случаях аутоимунная гемолитическая анемия встречается чаще, чем можно ожидать на основе случайности.

Среди близких родственников пробандов более чем у 20% удалось обнаружить антитела к обкладочным клеткам желудка и у 3% — антитела к внутреннему фактору. Частота антиуреидных антител у близких родственников (первая степень родства) также выше, чем в популяции в целом.

Создается впечатление, что $\frac{1}{10}$ близких родственников больного пернициозной анемией либо уже страдают этой болезнью, либо она им угрожает в будущем. Кроме того, у $\frac{1}{10}$ родственников развивается гипохромная анемия. Если необходимо оценить риск для живущих родственников, лучше всего руководствоваться результатами обследования желудка, а также гематологического и иммунологического обследования. Упомянутыми величинами можно пользоваться и при консультировании по прогнозу потомства. Однако даже в этой ситуации имеет значение характер заболевания самого пробанда, поэтому необходимо провести гематологическое обследование.

Высказывалось предположение, что пернициозная анемия вызывается наследственной толерантностью к группоспецифическим антигенам или особым предрасположением к диффузной атрофии слизистой желудка. Однако ни одна из этих концепций не имеет значения для генетического консультирования.

АУТОИММУННАЯ ГИПОХРОМНАЯ АНЕМИЯ

По-видимому, примерно у $\frac{1}{3}$ больных с железodefицитной анемией и гистаминной ахлоргидрией обнаруживаются антитела, специфичные в отношении обкладочных клеток желудка. По поводу соответствующих антител у родственников таких больных мы знаем значительно меньше, чем в случаях пернициозной анемии. У родственников пробандов встречаются пернициозная анемия, латентная пернициозная анемия и гипохромные анемии.

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

Большинство случаев истинной полицитемии являются спорадическими, но описано также много случаев поражения родителей и детей, а также sibсов. Однако риск для близких родственников в спорадических случаях должен быть низким, вероятно, не больше $\frac{1}{30}$.

НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ

Методические тонкости и расхождения в мнениях по поводу механизма тех или иных нарушений свертывания крови создают большие трудности для неспециалиста при анализе различных наследственных нарушений этого процесса. Определенную помощь может оказать недавний обзор по генетике свертывания крови, написанный одним из наших сотрудников (Керр, 1965).

Создается впечатление, что каждый из различных видов недостаточности факторов свертывания определяется единичным генным локусом. Недостаточность фактора VIII, лежащая в основе гемофилии А, и недостаточность фактора IX, связанная с болезнью Кристмаса, или гемофилией В, наследуются по X-сцепленному рецессивному типу. Выявить женщин-носителей гемофилии А невозможно, тогда как у значительной части гетерозигот по гену болезни Кристмаса либо наблюдаются слабо выраженные клинические симптомы, либо выявляется низкий уровень фактора IX. Вероятно, все остальные виды недостаточности различных факторов свертывания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозигот по гену, вызывающему недостаточность фактора I (врожденная афибриногенемия) и фактора II (врожденная гипопротромбинемия), выявить очень трудно, тогда как при недостаточности других факторов большинство гетерозигот обычно выявляются. Описаны случаи недостаточности различных факторов свертывания: V (акселерин), VII (проконвертин), X (фактор Стюарта), XI (плазменный тромбопластин), XII (фактор Хагемана) и XIII (фибриназа).

фекциям. Аутосомная рецессивная агаммаглобулинемия, также обнаруженная в Швейцарии, сходна по тяжести со второй, X-сцепленной формой, описанной выше. При этой форме наблюдается восприимчивость к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям; характерна резко выраженная лимфоцитопения и недоразвитие тимуса.

МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

Известны две различные формы метгемоглобинемии. Одна, связанная с аномальным гемоглобином (М), наследуется как аутосомный доминантный признак, а другая, обусловленная недостаточностью фермента, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Для последнего типа иногда характерна умственная отсталость; цианоз можно снять введением аскорбиновой кислоты или метиленового синего, который восстанавливает метгемоглобин. Некоторые доминантные случаи устойчивы к подобной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

Гемолитические анемии

- Dacie J. V. (1963). The Haemolytic Anaemias, Congenital and Acquired. Part I—The congenital anaemias. Part II—The autoimmune haemolytic anaemias. J. and A. Churchill Ltd., London.
- Selwyn J. G., Dacie J. V. (1954). Autohemolysis and other changes resulting from the incubation in vitro of red cells from patients with congenital hemolytic anemia, *Blood*, 9, 414—438.

Пернициозная анемия

- McFadyen I. J., Goldberg A., Dagg J. H., Anderson J. R. (1967). Incidence of gastric parietal antibody in families of patients with iron deficiency anaemia. *Clin. exp. Immunol.*, 2, 737—741.
- Wangel A. G., Callender S. T., Spray G. H., Wright R. (1968). A family study of pernicious anaemia. I. Autoantibodies, achlorhydria, serum pepsinogen and vitamin B₁₂. II. Intrinsic factor secretion, vitamin B₁₂ absorption and genetic aspects of gastric autoimmunity, *Brit. J. Haemat.*, 14, 161—204.
- Whittingham S., Ungar B., MacKay I. R., Mathews J. D. (1969). The genetic factor in pernicious anaemia, *Lancet*, 1, 951—954.

Свертывание крови

- Biggs R., MacFarlane R. G. (1962). Human Blood Coagulation and Its Disorders 3rd edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Kerr C. B. (1965). Genetics of human blood coagulation, *J. med. Genet.*, 2, 254—303.

ГЛАВА XXI

ОПУХОЛИ

Для удобства мы распределили материал этой главы на три самостоятельных раздела: 1) опухоли, обычно множественные, определяемые единичными генами; 2) рак отдельных органов и 3) так называемые раковые семьи. Нейрофиброматоз и туберозный склероз с характерной для них локальной пролиферацией ткани, которую можно отнести к опухолям, были рассмотрены в гл. IX. При таких заболеваниях малигнизация нередко возникает в самих повреждениях. Здесь уместно напомнить, что малигнизация кожи особенно легко происходит на фоне дерматозов, которые относятся главным образом к моногенным заболеваниям.

ОПУХОЛИ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ В ОСНОВНОМ ЕДИНИЧНЫМИ ГЕНАМИ

Полипоз желудочно-кишечного тракта

Множественный полипоз толстой кишки и (или) прямой кишки не относится к редким заболеваниям. Полипоз подвздошной кишки, как правило, связан с пятнистой пигментацией слизистой оболочки рта и иногда дорзальных поверхностей конечностей (синдром Пейтца — Егера). Значительно реже встречается синдром Гарднера, при котором множественный полипоз толстой кишки сочетается с эпидермоидными кистами, фибромами кожи и мягких тканей и экзостозами. Заболевание обнаруживается обычно по кожным симптомам. Все эти разновидности полипоза наследуются, по-видимому, по аутосомно-доминантному типу с постоянной пенетрантностью, и почти во всех случаях выражена малигнизация.

Заболевание
геном с постоянными
тозные изменения

Этот синдром
ному типу.

По-видимому
вание, которое
щин. Существенных
чественных эпиде
дуются по ауто

При этом а
лигнизация, ка
говевших тканей
шей папиллом
малигнизацию.

Множественные

Эти опухоли
иногда сопровож
ми, иногда не
на, при которых
ской язвой. Си
но-доминантно
семьи необходимо
варьирует и т
родственников
жить пептическ
ходящая из м
тосомным дом

Множественные липомы

Заболевание обусловлено аутосомным доминантным геном с постоянной пенетрантностью; описаны саркоматозные изменения.

Множественные базалиомы, исходящие из родимых пятен

Этот синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Множественные цилиндromы (опухоли Шпиглера — Брука)

По-видимому, это Х-сцепленное доминантное заболевание, которое выражено у мужчин сильнее, чем у женщин. Существует ряд других множественных доброкачественных эпителиом, которые, по-видимому, наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Пигментная ксеродерма

При этом аутосомном рецессивном заболевании малигнизация, как правило, возникает в атрофичных ороговевших тканях, часто непосредственно из ранее возникшей папилломы. Воздействие солнечного света ускоряет малигнизацию.

Множественные аденомы эндокринных желез

Эти опухоли поражают любые эндокринные железы и иногда сопровождаются метаболическими расстройствами, иногда нет. Описан синдром Цоллингера—Эллисона, при котором подобные опухоли сочетаются с пептической язвой. Синдром этот наследуется четко по аутосомно-доминантному типу. Однако тщательное обследование семьи необходимо, так как возраст проявления синдрома варьирует и так как приходится подробно обследовать родственников с симптомами, позволяющими предположить пептическую язву. Феохромоцитома — опухоль, исходящая из мозгового слоя надпочечника, считается аутосомным доминантным заболеванием. Однако в боль-

шинстве случаев в семьях обнаруживаются либо множественные аденомы эндокринных желез, либо нейрофиброматоз, либо синдром Хиппеля—Линдау.

Гемангиобластома

Гемангиобластома может возникать в мозжечке, среднем мозге и спинном мозге (болезнь Линдау). Сочетание этой опухоли с поражением радужной оболочки носит название болезни Хиппеля—Линдау. Наследование ауто-сомно-доминантное.

Ретинобластома

Не приходится сомневаться в том, что большая часть случаев ретинобластомы определяется аутосомным доминантным геном, но свыше 90% всех случаев являются спорадическими, причем более чем в 60% из них поражение бывает односторонним. Высказывалось предположение, что такие односторонние поражения возникают в результате соматических мутаций, а поскольку такие мутации не передаются по наследству, эти случаи можно рассматривать как фенкопии. Однако было бы неправильно принять такую точку зрения при консультировании, так как описано много примеров двусторонней ретинобластомы у детей при одностороннем поражении у родителей и несколько случаев одностороннего поражения у детей при двусторонней ретинобластоме у родителей. Известно много примеров рождения двух или нескольких пораженных детей у непораженных родителей; имеются и другие данные в пользу генетической передачи этого заболевания, правда, с неполной пенетрантностью. Пенетрантность (K) варьирует от $\frac{6}{10}$ до $\frac{9}{10}$. Мы располагаем достаточно большим количеством данных о частоте ретинобластом в потомстве при спорадических случаях с односторонним поражением. Частота эта, по различным сводкам, составляет от $\frac{1}{15}$ до $\frac{1}{25}$. Данные же о частоте этой опухоли в потомстве при спорадических случаях с двусторонним поражением весьма скудны. Хотя двустороннее заболевание проявляется в среднем позднее, прогноз

в смысле жизни в этих случаях значительно менее благоприятен, и этим объясняются отмеченные различия в количестве накопленных данных. Имеющиеся данные позволяют предполагать более высокую частоту ретинобластомы в потомстве при спорадических случаях с двусторонним поражением, чем при одностороннем.

Оценки риска при ретинобластоме

При двух или нескольких случаях ретинобластомы в семье для оценки риска следует пользоваться расчетами, приведенными в гл. IV и приложении 1 для аутосомных доминантных заболеваний с непостоянной пенетрантностью. Если оценивается риск для потомства пораженного или предположительно гетерозиготного индивидуума, то величину пенетрантности (K) следует принять равной $\frac{8}{10}$. При консультировании спорадических случаев оценка риска должна быть эмпирической, основанной на опубликованных данных. Величины эти следующие.

В спорадическом случае одностороннего поражения до рождения у пробанда пораженного ребенка риск для его потомства и для сибсов равен $\frac{1}{20}$.

В спорадическом случае двустороннего поражения пробанда до или после рождения детей риск для потомства равен $\frac{2}{5}$, а для сибсов $\frac{1}{10}$.

При оценке риска для более отдаленных родственников при спорадических случаях, по-видимому, нет других способов, кроме приведенного в гл. IV и приложении 1. Однако, учитывая трудности определения риска при ненаследственных случаях, прежде чем принять какое-либо решение и дать совет, необходимо обратиться за помощью к специалисту.

Если консультант не офтальмолог, то перед тем как давать совет родителям, необходимо подвергнуть всю семью офтальмологическому обследованию. Точно известно, что иногда ретинобластомы претерпевают обратное развитие, оставляя после себя заметные рубцы, по которым можно распознать гетерозигот среди «непора-

женных». За ретинобластомой иногда принимают глиому диска зрительного нерва, при которой величина риска для родственников значительно ниже. Описаны случаи удаления глаза по поводу ретинобластомы, в которых на самом деле была факома глазного дна, связанная с туберозным склерозом.

Меланома глаза

Большинство этих случаев являются спорадическими; появляются такие опухоли у пожилых людей. Описаны семьи, в которых злокачественная меланома сосудистой оболочки глаза прослеживалась на протяжении нескольких поколений, и так как эта опухоль в 50% случаев дает летальный исход, многие спорадические случаи могли быть приняты за мутации. При консультировании по прогнозу потомства во всех случаях редких опухолей глаза необходимо предварительное офтальмологическое обследование.

РАК ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Имеющиеся в нашем распоряжении сведения о раке отдельных органов показывают, что частота опухолей у близких родственников пробандов (первая степень родства) примерно в 5—15 раз выше, чем в популяции в целом. Поскольку время от времени должны появляться описания семей с несколькими пораженными, возможно, что, исходя из этих родословных, удастся обосновать определяющую роль единичных генов. Несомненно, что такие семьи встречаются чаще, чем это можно было бы ожидать на основе случайности, даже если учесть избирательный характер информации об этих семьях ввиду особого к ним интереса. Чем это объясняется, пока не ясно. Возможно, что в некоторых случаях имеет место моногенное наследование заболеваний, которые неотличимы от спорадических случаев, имеющих другую этиологию.

Однако в большинстве случаев речь явно идет о полигенном предрасположении; в пользу этой гипотезы свидетельствует нередко факт поражения более половины потомства пораженных индивидуумов. Для генетиче-

ского консультирования
заболеваний да
способов в спора

Если среди
ляются поражен
Если приходится
с большим числ
объяснения оце
чине, известной
ным геном. Если
тельствуют об
ния, то риск сле

Рак толстой

Риск для бл
родства) при спо

Рак желу

Риск для бл
случаях пример

В спорадичес
женщины-пробан
женского пола р
на на основании
частоте этой фо
щин очень мало

Риск для бл
родства) при спо
ко мал, что им

ского консультирования по поводу перечисленных ниже заболеваний даются величины риска для потомства или сибсов в спорадических случаях.

Если среди близких родственников пробанда выявляются пораженные, то величину риска нужно удвоить. Если приходится сталкиваться с одной из редких семей с большим числом случаев, то независимо от реального объяснения оценка риска должна приближаться к величине, известной для заболеваний, определяемых единичным геном. Если данные родословной убедительно свидетельствуют об аутосомно-доминантном типе наследования, то риск следует определять исходя из этой гипотезы.

Рак толстой или прямой кишки (без полипоза)

Риск для близких родственников (первая степень родства) при спорадических случаях примерно равен $\frac{1}{20}$.

Рак желудка и двенадцатиперстной кишки

Риск для близких родственников при спорадических случаях примерно равен $\frac{1}{20}$.

Рак молочной железы

В спорадическом случае рака молочной железы у женщины-пробанда риск для близких родственников женского пола равен $\frac{1}{15}$. Правда, эта величина получена на основании данных о сибсах пробандов; данных о частоте этой формы рака у дочерей пораженных женщин очень мало.

Рак предстательной железы

Риск для близких родственников (первая степень родства) при спорадических случаях, вероятно, настолько мал, что им можно пренебречь.

Рак щитовидной железы

Если речь идет об изолированном раке щитовидной железы, а не о проявлении синдрома множественных аденом эндокринных желез и если при этом нет ни амилоидоза, ни феохромоцитомы, то величины риска так малы, что ими можно пренебречь.

Рак тела матки

Поскольку описано много семейных случаев, величину риска для близких родственников (первая степень родства) при спорадических случаях следует принять равной $\frac{1}{15}$.

Рак шейки матки

Мы не располагаем надежными данными, которые указывали бы на то, что частота рака этой локализации у близких родственников пробандов выше, чем в популяции в целом.

Опухоли почек

Если не считать опухоли Вилма, то данные о семейном накоплении случаев опухолей почек весьма скудны. Опухоль Вилма часто описывается у sibсов, и риск для sibсов пробандов довольно велик, вероятно, около $\frac{1}{20}$.

Рак пищевода

Достоверными данными о возникновении рака пищевода у близких родственников (первая степень родства) мы не располагаем, и риск, по-видимому, очень мал. Следует, однако, сослаться на описание двух семей (а, быть может, на самом деле только одной большой семьи), у многих членов которых возник рак пищевода на фоне такой аутосомно-доминантной аномалии, как ладонно-подошвенный гиперкератоз. Известен еще один случай рака пищевода, возникшего у индивидуума с таким гиперкератозом. Интересно, что у этого больного был очень короткий пищевод; отмечается, что такие же аномалии обнаружены у сестры и сына пробанда.

Рак легких чаще
щин, и, по-видимому
предрасположение, кот
риск для курящих род
с популяцией в целом.
не курят, риск возник
вышен. Соответствующ
рых можно было бы
накоплено.

Он

Данных о возникно
других близких родстве
мому, следует признати

Опухоли центр

У нас слишком мал
глиомы, медулобластом
у близких родственников
ции в целом.

Опу

Нет особых основан
ление случаев опухоле
маскулинизацией (или
зать и о других солидн
тератомах и дермоидн
дисгерминомы яичнико
данной книги обследо
четырёх дочерей были
ные папиллярные киста
была киста с малигниз
аналогичная семья.

Частота семиномы,
независимо от нее (ча
близких родственников
но ожидать на основ

Он

Рак легких

Рак легких чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и, по-видимому, имеется какое-то генетическое предрасположение, которое обуславливает более высокий риск для курящих родственников больного по сравнению с популяцией в целом. Однако, даже если родственники не курят, риск возникновения рака легких для них повышен. Соответствующего количества данных, на которых можно было бы обосновать оценку риска, пока не накоплено.

Опухоли гортани

Данных о возникновении рака гортани у сибсов или других близких родственников не имеется; риск, по-видимому, следует признать минимальным.

Опухоли центральной нервной системы

У нас слишком мало данных, чтобы утверждать, что глиомы, медуллобластомы или менингиомы встречаются у близких родственников пробандов чаще, чем в популяции в целом.

Опухоли яичника

Нет особых оснований предполагать семейное накопление случаев опухолей яичника с феминизацией или маскулинизацией (или смешанных). То же можно сказать и о других солидных опухолях яичника, в том числе тератомах и дермоидных кистах. Описан, однако, случай дисгерминомы яичников у матерей и дочерей. Авторы данной книги обследовали семью, в которой у матери и четырех дочерей были обнаружены гистологически сходные папиллярные кистаденокарциномы, а у пятой дочери была киста с малигнизацией стенки. Описана еще одна аналогичная семья.

Опухоли яичка

Частота семиномы, возникающей после тератомы или независимо от нее (чаще в неспустившемся яичке) у близких родственников, по-видимому, не выше, чем можно ожидать на основе простой случайности.

Опухоли при дисгенезии гонад

Судя по многочисленным данным, опухоли чаще возникают в недоразвитых гонадах, не претерпевших окончательной дифференцировки. Это важно иметь в виду при анализе случаев тестикулярной феминизации и дисгенезии гонад, которые, как указано в гл. XVI, могут носить семейный характер.

В прошлом во многих случаях тестикулярная феминизация диагностировалась лишь после развития семиномы в неспустившемся яичке; поэтому одно время считали риск развития семиномы в таких случаях очень высоким. Сейчас, однако, стало ясно, что для лиц моложе 30 лет риск этот невелик, но и для более старших возрастных групп он не превышает $\frac{1}{30}$.

Известно, что у женщин с комплексом половых хромосом ХУ и с признаками маскулинизации матка и трубы обычно имеются. Рудиментарные яички или недифференцированные гонады, локализующиеся в таких случаях в широкой связке, бывают иногда целиком или частично замещены тканью опухоли (дисгерминома, гонадоцитомы), по поводу чего приходится даже прибегать к оперативному вмешательству.

Возможно, что сказанное относится также к случаям мозаицизма по половым хромосомам у женщин, у которых имеются клеточные линии ХУ; таких случаев накоплено очень мало. Пока нет достаточного количества данных о возникновении опухолей при дисгенезии гонад у женщин с нормальным комплексом половых хромосом (ХХ).

ЛЕЙКЕМИИ

Лейкемия, связанная с другими синдромами

Общеизвестно, что у детей с синдромом Дауна сравнительно часты различные типы лейкемии. Лейкемия также встречается при анемии Фанкони (панцитопения), при синдроме Блума (карликовость и изменения кожи) и при синдроме Чедьяка — Хигаси (частичный альбинизм и изменения крови). Эти три заболевания относятся к аутосомным рецессивным. Лейкемия встречается также

у индивидуумов с Х-связанными, такими, как ретикулоэндотелиоз и одна из форм истинной полицитемии. Ле...

Мы не располагаем данными, чтобы оценить риск для сиблингов детей с раз- суммарный риск возникновения лейкемии в этом возрасте равен,

примерно в 4—5 раз. Если в случае лейкемии у одного из сиблингов имеется 4-я хромосома (та же хромосома), необходимо будет провести карнирование сиблингов, поскольку риск возникновения лейкемии у них с высоким риском возникновения лейкемии у брата. Частота лейкемии у брата Дауна повышается при наличии дельфийской хромосомы.

Лейкемия

Хотя миелоидная лейкемия описана у родных сиблингов, суммарный риск для сиблингов составляет $\frac{1}{100}$. Все, что сказано выше, относится и к этим случаям.

Время от времени встречаются с описанием редкие случаи лейкемии, особенно много случаев смерти в раннем возрасте. Такие случаи поражения аутопсией.

у индивидуумов с X-сцепленными рецессивными заболеваниями, такими, как тромбоцитопения Вискота — Олдрича и одна из форм агаммаглобулинемии. Для стойкой истинной полицитемии характерен высокий риск возникновения лейкемии.

Лейкемия у детей

Мы не располагаем достаточным количеством данных, чтобы оценить риск определенного типа лейкемии для sibсов детей с различными типами лейкемии, однако суммарный риск возникновения лейкемии у sibса в детском возрасте равен, по-видимому, $\frac{1}{100}$. Эта величина примерно в 4—5 раз выше, чем для популяции в целом. Если в случае лейкемии обнаруживается акроцентрическая хромосома (так называемая «филадельфийская» хромосома), необходима консультация гематолога; следует провести кариологическое обследование родителей и sibсов, поскольку наличие такой хромосомы связано с высоким риском возникновения миелоидной лейкемии. Частота лейкемии у близких родственников детей с синдромом Дауна повышена независимо от наличия филадельфийской хромосомы.

Лейкемия у взрослых

Хотя миелоидная лейкемия, проявляющаяся у взрослых, описана у родителей и детей, а также у sibсов, суммарный риск для родственников, по-видимому, меньше $\frac{1}{100}$. Все, что сказано о филадельфийской хромосоме, относится и к этим случаям.

РАКОВЫЕ СЕМЬИ

Время от времени в литературе появляются сообщения с описанием редких семей, в которых насчитывается особенно много случаев рака. Поскольку свыше 20% всех смертей в популяции приходится на злокачественные опухоли различного вида и локализации, накопление таких поражений в одной семье вполне может быть случайным. Аутопсия умерших от рака свидетельствует

о том, что иногда у одного и того же больного встречаются первичные опухоли разной локализации. Было высказано предположение, что эти два явления — семейное накопление случаев опухоли с различной локализацией первичного узла и несколько первичных опухолей у одного индивидуума — как-то связаны между собой и свидетельствуют о полигенном предрасположении.

Если в консультацию обращаются лица, обеспокоенные тем, что многие их родственники умерли от рака, то им можно объяснить, что риск умереть от рака для любого человека равен $\frac{1}{5}$. В их случае он несколько выше, но ненамного.

ЛИТЕРАТУРА

- Lynch H. T. (1967). Hereditary Factors in Carcinoma, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
 Stewart A. (1968). Leukaemia and other neoplasms in childhood following radiation exposure in utero, a general survey of present knowledge, Brit. J. Radiol., 41, 714—722.

МЕДИКО-ГЕНЕТИКА
 БЕРЕМЕННЫХ
 И ТЕРА

СП

Примерно $\frac{1}{7}$ все
 ными абортами. Значительную
 долю тех женщин, у которых
 выкидыши. Неясно, является ли
 женщин, «склонных к выкидышам»,
 распределение по этому признаку
 равного. Частота аномалий
 с порядковым номером 13 по
 это слабо выражена. Точную причину
 лишь в незначительных случаях
 определенные гинекологические
 проводятся абортации на основе
 ложить на основе исследования
 вания можно отнести к

АБОРТ, СВЯЗАННЫЙ С
 ИЛИ

У $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$ цитологическое
 абортусов выявляют аномалии
 ство этих аномалий по аутосомно-
 упloidии по аутосомно-трисомии
 рые обнаруживаются в более чем
 которых случаях (трисомия по более
 трисомии по более чем одной хромосоме),
 обширные по более чем одной хромосоме,
 плодом жизнеспособного развития
 утробного развития

ГЛАВА XXII

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ; ДЕЙСТВИЕ МУТАГЕННЫХ И ТЕРАТОГЕННЫХ АГЕНТОВ

СПОНТАННЫЙ АБОРТ

Примерно $\frac{1}{7}$ всех беременностей кончается спонтанными абортами. Значительная их часть приходится на долю тех женщин, для которых характерны привычные выкидыши. Неясно, существуют ли отдельные «группы» женщин, «склонных» и «не склонных» к абортам, или распределение по этому признаку носит характер непрерывного. Частота аборт, по-видимому, увеличивается с порядковым номером беременности, однако увеличение это слабо выражено, и здесь мы можем им пренебречь. Точную причину спонтанного аборта удастся установить лишь в незначительном числе случаев, хотя существуют определенные гинекологические заболевания, которые сопровождаются абортами чаще, чем это можно предположить на основе случайности, и поэтому такие заболевания можно отнести к предрасполагающим факторам.

АБОРТ, СВЯЗАННЫЙ С ХРОМОСОМНЫМИ АНОМАЛИЯМИ ИЛИ ВЫЗВАННЫЙ ИМИ

У $\frac{1}{5} - \frac{1}{4}$ цитологически обследованных спонтанных абортусов выявляются хромосомные аномалии. Большинство этих аномалий не относятся к летальным — это анеуплоидии по аутосомам или половым хромосомам, которые обнаруживаются и у новорожденных. Однако в некоторых случаях встречаются такие аномалии (например, трисомия по более крупным хромосомам, моносомия или обширные делеции), наличие которых связано с утратой плодом жизнеспособности на определенном этапе внутриутробного развития. Иногда встречается полиплоидия —

чаще всего при абортах на ранних стадиях беременности. Плод с полиплоидией редко рождается живым.

Ни один из перечисленных типов хромосомных аномалий обычно не повторяется при последующих беременностях (гл. VIII). Однако, если обнаруживается делеция или есть цитологические данные в пользу дупликации, т. е. если у ребенка имеется несбалансированная транслокация, то необходимо исследовать хромосомы родителей, чтобы выявить, не является ли один из них носителем сбалансированной транслокации (гл. VIII). Если у женщины было два спонтанных аборта (а особенно, если три и более), а цитологическое исследование плода не производилось, то необходим тщательный хромосомный анализ обоих супругов, чтобы выяснить, не является ли один из них носителем сбалансированной транслокации. На практике такие аномалии у родителей обнаруживаются редко, но возможность эту следует исключать.

При обнаружении одной из редких хромосомных аномалий у плода риск для последующих беременностей, по-видимому, не увеличивается. Если же один из родителей окажется носителем сбалансированной транслокации, то, прежде чем решать вопрос о вероятности спонтанного аборта при последующих беременностях, необходимо обратиться к опытному генетику.

СЛУЧАИ СПОНТАННОГО АБОРТА ПРИ НОРМАЛЬНЫХ ХРОМОСОМАХ У РОДИТЕЛЕЙ (ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ПЛОДЕ ОТСУТСТВУЮТ)

Если у матери нет никаких заболеваний, предрасполагающих к аборту, и никаких аномалий половой сферы, таких, например, как двурогая матка или подслизистая фиброма, то после первого аборта риск для второй беременности возрастет, по-видимому, до $\frac{1}{6}$. После двух абортов риск возрастает до $\frac{1}{4}$, а после трех и большего числа абортов становится еще выше.

Большая часть всех спонтанных абортов происходит на 10—12-й неделе после последней менструации, причем при последующих беременностях у одной и той же женщины отмечается высокая корреляция в смысле времени

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
наступления аборта. Если
пример на 15-й неделе,
выше, что отчасти объясняется
недостаточностью неизменности
рождается ребенок с туберкулезом
трубки, то риск спонтанного
беременностей становится

ПУЗЫРЬ

Пузырный занос встречается
на 1000 беременностей; на
хориона при абортах на
данных об увеличении ч
заноса. Данные о частоте
также очень скудны. Частота
растет, однако наши сводные
ческих районов с высокой
ного заноса — приблизительно
Возможно, что для Англии
риска, равную $\frac{1}{40}$.

ГИДРОМЕТРИЯ

Диагностировать гидрометрию
очень трудно, так как р
патологией в этих случаях
рамнион по количеству
привести к ошибочным
осложненным гидрамнио
ответствии с принятыми
тота монозиготных близне
выше, чем при беремен
мином. У 40% таких д
ли это двойня или одно
лии, а в случае отсутст
сокая частота мертворо
считать, что в случаях без
детей, родившихся без
проявятся какие-либо п
отсталость, сластичность

наступления аборта. Если аборт происходит позже, например на 15-й неделе, то риск для последующих сибсов выше, что отчасти обусловлено истмико-цервикальной недостаточностью неизвестной этиологии. Если в семье рождается ребенок с тем или иным дефектом нервной трубки, то риск спонтанного аборта для последующих беременностей становится выше.

ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

Пузырный занос встречается с частотой примерно 1 на 1000 беременностей; некоторая кистозная дегенерация хориона при абортах наблюдается вдвое чаще. У нас нет данных об увеличении частоты абортос после пузырного заноса. Данные о частоте повторного пузырного заноса также очень скудны. Частота эта, по-видимому, возрастает, однако наши сведения касаются лишь географических районов с высокой частотой повторного пузырного заноса — приблизительно 1 на 10 беременностей. Возможно, что для Англии правильнее принять величину риска, равную $\frac{1}{40}$.

ГИДРАМНИОН

Диагностировать гидрамнион или полигидрамнион очень трудно, так как резкой границы между нормой и патологией в этих случаях нет. Попытки определить гидрамнион по количеству амниотической жидкости могут привести к ошибочным выводам. При беременностях, осложненных гидрамнионом (диагностированным в соответствии с принятыми клиническими критериями), частота монозиготных близнецов оказалась примерно в 7 раз выше, чем при беременностях, не осложненных гидрамнионом. У 40% таких детей (независимо от того, была ли это двойня или одиночный плод) отмечаются аномалии, а в случае отсутствия аномалии наблюдается высокая частота мертворождений. Нет, однако, оснований считать, что в случаях, осложненных гидрамнионом, у детей, родившихся без явных аномалий, впоследствии проявятся какие-либо поражения, скажем умственная отсталость, спастичность и др. Самыми частыми анома-

лиями при гидрамнионе являются дефекты нервной трубки и атрезия пищевода, однако часто встречаются и другие.

Насколько можно судить по имеющимся скудным данным, в тех случаях, когда первая беременность осложняется гидрамнионом независимо от состояния плода, вероятность развития гидрамниона при следующей беременности будет равна $\frac{1}{12}$. Данных о том, что характер аномалии у ребенка при первой беременности влияет на характер аномалии у последующих детей, нет. Есть все основания предполагать, что чем раньше проявляется гидрамнион и чем он сильнее выражен, тем выше вероятность аномалий у плода.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ В ПОТОМСТВЕ У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ

В потомстве женщин с различными аномалиями матки наблюдается, по-видимому, несколько более высокая частота нарушений. Величина риска составляет $\frac{1}{20}$. Частота спонтанных аборт в этих случаях повышена, а вероятность рождения доношенного ребенка после одного или двух аборт часто очень мала. В этих случаях помогает хирургическое вмешательство.

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

После того как Грегг (1941) убедительно доказал наличие связи между краснухой, перенесенной матерью во время беременности, и возникновением аномалий у плода, предпринимались многочисленные попытки объяснить известные аномалии развития и заболевания новорожденных различными вирусными инфекциями. Хотя и предполагается, что вирусы паротита, оспы и гриппа вызывают такие аномалии, это нельзя считать абсолютно доказанным. Однако для двух вирусов такая связь твердо установлена; речь идет о вирусах краснухи и цитомегалической болезни.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧ

ВНУТРИУТРОБН

Резервуаром
маленькие дети

лезях и передае

триутробная ин

заражения матер

инфекция прояв

общего характера

тому у нас почти

между заражение

у плода. Пораже

шенными, с пони

туха, гепатосплен

даются хориорети

перивентрикулярн

В большинстве

тяжелая степень

что указания на в

встречаются в 10 р

лости с микроцефа

сталости при норм

что свыше полови

вызваны цитомегал

В тех редких сл

ной женщины диаг

сокую вероятность

занного следует, ч

следует избегать ко

ми, которые неред

вируса.

ВНУТРИУТРОБНА

Обычная красну

ный период около

отклонениями в ту

бой сравнительно

вирусную инфекцию

в первой половине

протекает как генер

инкубационным пери

ВНУТРИУТРОБНАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Резервуаром цитомегаловируса служат, по-видимому, маленькие дети. Вирус локализуется в слюнных железах и передается через инфицированную слюну. Внутриутробная инфекция плода является результатом заражения матери после первых родов. У взрослого инфекция проявляется незначительными симптомами общего характера, часто оставаясь незамеченной, и потому у нас почти нет данных о временных соотношениях между заражением матери и возникновением аномалий у плода. Пораженные дети обычно рождаются недоношенными, с пониженным весом; у них часто бывает желтуха, гепатоспленомегалия и пурпура. У многих наблюдаются хориоретиниты и почти всегда диагностируется перивентрикулярное обызвествление.

В большинстве случаев отмечаются микроцефалия и тяжелая степень умственной отсталости. Установлено, что указания на возможную внутриутробную инфекцию встречаются в 10 раз чаще в случаях умственной отсталости с микроцефалией, чем в случаях умственной отсталости при нормальных размерах головы. Возможно, что свыше половины случаев микроцефалии у детей вызваны цитомегаловирусом.

В тех редких случаях, когда эта инфекция у беременной женщины диагностируется, можно предполагать высокую вероятность тяжелого поражения плода. Из сказанного следует, что во время беременности женщине следует избегать контакта с умственно отсталыми детьми, которые нередко служат резервуаром цитомегаловируса.

ВНУТРИУТРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ КРАСНУХИ

Обычная краснуха, имеющая в среднем инкубационный период около 14 дней (правда, со значительными отклонениями в ту и другую сторону) представляет собой сравнительно острую спонтанно излечивающуюся вирусную инфекцию. У плода, заразившегося от матери в первой половине внутриутробного развития, краснуха протекает как генерализованная хроническая болезнь с инкубационным периодом 17 дней. Трудно точно сказать,

когда эмбрион или плод заражается краснухой; по всей вероятности, это происходит до клинических проявлений заболевания у матери, так как известно, что вирус возникает за 7 дней до появления сыпи и других клинических симптомов и редко обнаруживается после их исчезновения.

Из имеющихся наблюдений создается впечатление, что если краснуха проявляется у женщины в первые две недели беременности, то заражение зародыша происходит сравнительно редко. При заболевании беременной в последующие две недели частота поражения зародыша становится высокой, а затем снова падает, и если заболевание возникает после 14-й недели, плод обычно не поражается. При медико-генетическом консультировании сталкиваться с краснухой приходится в следующих ситуациях: при контакте беременной женщины с инфекцией, при появлении во время беременности клинических симптомов краснухи и в случаях, когда на поздних сроках беременности женщина сообщает, что в самом начале беременности она перенесла (или могла перенести) краснуху. Кроме того, могут возникать диагностические проблемы после рождения ребенка с признаками врожденной краснухи.

Несомненно следующее: 1) женщина может перенести краснуху без каких бы то ни было клинических симптомов и передать ее своему ребенку; 2) клинические симптомы болезни и тем более анамнестические данные не могут служить абсолютным доказательством заражения плода. Так как значительная часть данных, из которых исходят при расчете риска для ребенка, основана на клиническом диагнозе краснухи у матери, не приходится удивляться тому, что различные сводки плохо согласуются между собой.

Единственными надежными диагностическими критериями являются обнаружение вируса и серологические реакции. Практически трудно бывает определить, совпала ли краснуха с критическим периодом беременности. В случаях контакта женщины с инфекцией, при наличии явных клинических симптомов краснухи или же указаний на недавно перенесенную болезнь в анамнезе — во всех этих случаях можно обнаружить вирус в крови

или смывах из
лаборатории через
того, что вирус нах
Это накладывает на
метод, не говоря уже
бует большой затрат
Уровень противов
шаться с самого на
максимума к 14-му д
К сожалению, этот э
так как при измере
ошибка, связанная с
вания. Кроме того, су
сит от времени, прои
исследования, так что
может быть следствие
до момента определе
глобулинов может сл
несенной инфекции, но
дается лишь на прот
во-вторых, отрицатель
ческого значения.
Для профилактики
иммунная сыворотка и
булин. Создалось впечатление
предупреждают разви
тенсивность вирусной
ность. Из этого следуе
ние гипериммунного г
сразу после контакта
ли следует возлагать
инфекции плода и во
образно изменять оце
того, что было прове
Разработанная специ
обоснованные надежд
краснухи у плода. Од
распоряжении живые
ваны ни во время
так как предст
14 Зак. 20

или смывах из носоглотки. Результат получают из лаборатории через неделю, однако нельзя исключить того, что вирус находился в организме около 6 недель. Это накладывает определенные ограничения на данный метод, не говоря уже о том, что выделение вируса требует большой затраты времени и средств.

Уровень противовирусных антител начинает повышаться с самого начала болезни и обычно достигает максимума к 14-му дню; затем он медленно снижается. К сожалению, этот эффект трудно продемонстрировать, так как при измерении уровня антител очень велика ошибка, связанная с выборочным характером обследования. Кроме того, суммарный уровень антител не зависит от времени, прошедшего с момента заболевания до исследования, так что высокий уровень антител вполне может быть следствием инфекции, перенесенной задолго до момента определения. Высокий уровень IgM-иммуноглобулинов может служить показателем недавно перенесенной инфекции, но, во-первых, такой уровень наблюдается лишь на протяжении недели после болезни, а, во-вторых, отрицательный результат не имеет диагностического значения.

Для профилактики и лечения краснухи предложена иммунная сыворотка и гипериммунный краснушный глобулин. Создалось впечатление, что иммуноглобулины не предупреждают развития инфекции, хотя снижают интенсивность виремии и ограничивают ее продолжительность. Из этого следует, что хотя, быть может, назначение гипериммунного глобулина беременным женщинам сразу после контакта с краснухой и оправданно, вряд ли следует возлагать большие надежды на то, что этот метод окажется эффективным в смысле предупреждения инфекции плода и возникновения аномалий. Нецелесообразно изменять оценку риска для плода на основании того, что было проведено подобное лечение.

Разработка специфических вакцин вселяет более обоснованные надежды на эффективную профилактику краснухи у плода. Однако имеющиеся сейчас в нашем распоряжении живые вакцины не могут быть использованы ни во время беременности, ни незадолго до нее, так как представляют определенную опасность для

плода. Высокий уровень антител у новорожденного, не снижающийся на протяжении 6 недель, имеет решающее значение для диагноза врожденной краснухи. Подозрителен в этом отношении и высокий уровень IgM-иммуноглобулинов у новорожденного, что служит свидетельством реакции плода на инфекцию, так как этот класс иммуноглобулинов не передается от матери. И все же решающим доказательством является обнаружение вируса в крови или в смывах из носоглотки. Следует помнить о возможности заражения вирусом краснухи персонала родовспомогательных учреждений.

Вирусологические и серологические исследования должны выполняться в специализированных лабораториях.

Если заражение (подтвержденное лабораторными исследованиями) происходит в первые 4 недели беременности (считая с первого дня последней менструации), то заражение эмбриона происходит во всех или почти во всех случаях. Это установлено на основании частоты выделения вируса из крови плода при прерванных беременностях и беременностях, закончившихся нормальными родами. Однако не во всех этих случаях у плода были аномалии; это указывает на возможность спонтанного излечения без последствий.

Из имеющихся в нашем распоряжении данных следует, что в случаях заражения краснухой в первые 4 недели беременности, вероятность возникновения у ребенка аномалий или других вредных последствий составляет примерно $\frac{6}{10}$. Хотя имеются данные о более низком риске при заражении в первые две недели беременности, тем не менее, учитывая многие неясности, лучше ими пренебречь. При заражении беременной после 4-й недели риск для плода равен $\frac{4}{10}$, а в последующие четыре недели — $\frac{2}{10}$. При заражении на ранних сроках преобладают описанные три аномалии — порок сердца, катаракта и глухота. Из других болезней, поражающих ребенка, встречаются тромбоцитопеническая пурпура, гепатит, гепатоспленомегалия, глаукома, пигментный

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
хориоретинит (при
нарушение извест
тых костей. Несомн
хронические формы
рых у детей нередко
родничка. Не удивите
ственного и физическ
симо от наличия более
Если по тем или ин
матери подтвердить ла
ся, то величины риск
томства следует опре

которые были приведе
инфекции. Напомним,
слабой степени глухот
внимательно наблюдать
многих лет. Если риск
хранении такой беремен
будущих детей той же

РИСК, СВЯЗАННЫЙ С
ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Следует исходить из
очень малая доза иони
подвергаются половые
мутации и повреждени
роду своей профессион
ются воздействию ион
некоторая его доза пр
соответствующих предп
дением правил техники
ная доза профессионал
жается к допустимой.
различных медицинских
обычно невелики, одна
периода времени некото
подвергаются облучени
дования, что приво

хориоретинит (при котором редко страдает зрение) и нарушение обызвествления метафизов длинных трубчатых костей. Несомненно, с этой инфекцией связаны хронические формы менингита и энцефалита, при которых у детей нередко можно обнаружить выпячивание родничка. Не удивительно поэтому, что задержка умственного и физического развития наблюдается независимо от наличия более специфических поражений.

Если по тем или иным причинам диагноз краснухи у матери подтвердить лабораторными методами не удастся, то величины риска возникновения аномалии у потомства следует определять равными $\frac{2}{3}$ от тех величин, которые были приведены выше для случаев доказанной инфекции. Напомним, что из-за трудности диагностики слабой степени глухоты в молодом возрасте необходимо внимательно наблюдать за такими детьми на протяжении многих лет. Если риск для детей, родившихся при сохранении такой беременности, очень высок, то за судьбу будущих детей той же матери можно не опасаться.

РИСК, СВЯЗАННЫЙ С ДЕЙСТВИЕМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК

Следует исходить из предположения, что любая, даже очень малая доза ионизирующего излучения, которому подвергаются половые клетки, может вызвать генные мутации и повреждение хромосом. Многие люди по роду своей профессиональной деятельности подвергаются воздействию ионизирующего излучения, так что некоторая его доза приходится на гонады. Однако на соответствующих предприятиях строго следят за соблюдением правил техники безопасности, и поэтому суммарная доза профессионального облучения редко приближается к допустимой. Дозы, получаемые больным при различных медицинских диагностических процедурах, обычно невелики, однако на протяжении длительного периода времени некоторые больные по несколько раз подвергаются облучению при рентгенологическом обследовании, что приводит к накоплению значительной дозы.

Иногда при несчастных случаях возможно облучение массивной дозой, но тогда, как правило, доминируют соматические последствия облучения; генетический же риск исключается из-за стерилизующего действия излучения¹. Следует помнить, кроме того, о случаях рождения детей у лиц, подвергавшихся по тому или иному поводу рентгенотерапии.

Согласно нашему опыту по данному вопросу, в медико-генетические консультации часто обращаются люди, которые по роду своей профессии подвергались опасности облучения и у которых родился больной ребенок. Они опасаются, что это может быть следствием профессионального облучения. У нас нет никаких данных, на основании которых можно было бы утверждать, что в потомстве таких лиц частота детей с аномалиями выше, чем в популяции в целом. Поэтому таких пациентов следует успокоить, сказав, что у них нет оснований опасаться за судьбу их будущих детей, и объяснив, что, по всей вероятности, аномалия у их ребенка не связана с профессиональной деятельностью родителей. Если речь идет о воздействии малой дозы облучения, то можно считать, что вероятность случайного возникновения данной аномалии в 100—1000 раз выше, чем вероятность возникновения ее в результате облучения гонад. Тем не менее у нас нет окончательного объяснения причин возникновения патологии, если не установлено, что она получена от предыдущих поколений.

Медицинская генетика не располагает данными, на основании которых можно было бы точно оценить генетический риск, связанный с облучением. Возможны лишь самые грубые оценки на основании экстраполяции результатов опытов, проведенных главным образом на мышах. Однако, если даже счесть возможным не учитывать видовые различия в чувствительности к облучению, все же существуют другие сложности, которые

¹ С этим положением авторов трудно согласиться, так как под влиянием больших доз излучения в незрелых половых клетках могут возникать мутации, которые будут переданы следующему поколению после исчезновения стерилизующего эффекта, поскольку при не очень больших дозах этот эффект может оказаться временным. — *Прим. ред.*

не позволяют нам давать здесь какой-либо совет, кроме самого общего. Сложности эти заключаются в следующем: 1) наличие существенных различий в частоте индуцированных мутаций в зависимости от интенсивности облучения или характера фракционирования общей дозы; 2) существование различий в частоте индуцированных мутаций в зависимости от того, на какой стадии находились половые клетки в момент облучения — перед началом мейоза или во время мейоза (т.е. на одной из его стадий), и 3) невозможность выразить ожидаемые последствия индуцированных мутаций в доступных пониманию терминах. Эти проблемы подробно обсуждаются в трудах Международной комиссии по защите от излучений (№ 8, 1966), прочитав которые можно составить более четкое представление об этих трудностях.

Следует подчеркнуть, что даже при самых высоких дозах облучения гонад (при которых фертильность еще сохраняется), если оно имело место у мужчины за 6 недель до зачатия, а у женщины за неделю до овуляции, общая вероятность появления обнаружимых у потомства аномалий, вызванных мутациями доминантных генов или хромосомными аномалиями, никогда не достигнет даже самых низких величин риска, приводимых в разных разделах этой книги. По-видимому, *максимальный* риск возникновения мутации или хромосомной аномалии, даже при более высоких дозах облучения, не превышает $\frac{1}{500}$. Укажем для наглядности, что риск случайного проявления у ребенка заболевания, вызванного доминантным геном или хромосомной аномалией, равен, примерно $\frac{1}{50}$.

Хотя считается, что при облучении половых клеток на более поздних стадиях мейоза та же доза значительно более мутагенна, риск какого-либо явного повреждения у потомства не достигает величин, приводимых в этой книге, и вряд ли бывает выше $\frac{1}{100}$. Однако

проблемы оценки риска довольно сложны и должны решаться медицинскими генетиками совместно с радиологами и дозиметристами.

Здесь следует остановиться на трех моментах. Во-первых, родителей надо сразу разубедить, объяснив им, что ни при каких обстоятельствах риск не является «высоким». Во-вторых, даже если у них уже родился ребенок с аномалией, то нет никаких оснований считать, что у следующего ребенка аномалия будет более серьезной. В-третьих, если облучению подвергся мужчина и доза настолько высока, что вызывает стойкое бесплодие (как бывает, например, при облучении опухоли яичка или при лучевом поражении в аварийной ситуации), облученный может сохранить фертильность в течение 6 недель или более. Это объясняется тем, что на поздних стадиях созревания половые клетки менее чувствительны к действию облучения, чем сперматогонии, и поэтому они завершают мейоз и превращаются в сперматозоиды. Однако даже в таких случаях риск не бывает исключительно высоким. Один из авторов книги высказался против прерывания беременности в двух случаях, когда зачатие произошло через три недели после облучения дозой 1000 рад (по поводу тератомы яичек). В обоих случаях родились нормальные дети.

ГИБЕЛЬ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК И СТЕРИЛИЗАЦИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

У мужчин интенсивное облучение в дозе 250 рад вызывает бесплодие (через 4—6 недель) на срок около года, а 500—600 рад приводит к стойкому бесплодию; у молодых женщин стойкое бесплодие вызывает доза 400 рад, а у женщин старше 35 лет — 250 рад.

В опытах на животных установлено, что существует короткий критический период, во время которого женские половые клетки особенно чувствительны к действию излучения. Период этот значительно варьирует у разных видов, причем установить корреляцию между этим периодом и той или иной стадией созревания половых клеток оказалось не так просто. Неизвестно, существует ли такой период у человека, а если да, то какой именно. Следует, однако, помнить о возможности гибели яйце-

МЕДИКО-ГЕНЕТИКА
клеток и св
репродуктив
чения гонад
возможности из

Яйцеклетки
ранние зиготы
воздействиям,
дальнейшем и
в период от
завершения ор
тератогенных

Нет никаки
гового эффек
мальной дозы;
резко возраста
возникают в с
щин в тот пер
ремениности. Т
столкнулись,
(внутривенная
прекращения
этом плодом, с

Мы не рас
бы обосновать
прерывать бер
в период меж
торы данной
Можно добав
или каких-либ
рывания бере
шагу следует
отношений заб
ся таким же,
облучения на
няется.

клеток и связанном с этим сокращении длительности репродуктивного периода под влиянием малых доз облучения гонад у девочек; вот почему необходимо по возможности избегать медицинского облучения.

ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Яйцеклетки на поздних стадиях мейоза, а также ранние зиготы весьма чувствительны к любым вредным воздействиям, однако если клетки не погибают, то в дальнейшем их развитие протекает нормально. Все же в период от 2-й до 8-й недель эмбриогенеза, т. е. до завершения органогенеза, действие излучения и других тератогенных агентов проявляется особенно сильно.

Нет никаких оснований предполагать наличие порогового эффекта, т. е. существования некоторой минимальной дозы; скорее можно сказать, что риск, вероятно, резко возрастает с увеличением дозы. Большие опасения возникают в связи с диагностическим облучением женщин в тот период, когда они еще не знают о своей беременности. Так, в одном из случаев, с которым мы столкнулись, трижды была произведена пиелография (внутривенная и восходящая) в первые 8 недель после прекращения менструаций; общая доза, полученная при этом плодом, составила около 22 рад.

Мы не располагаем данными, которыми можно было бы обосновать оценку риска. Раф (1968) рекомендует прерывать беременность, если зародыш получил 25 рад в период между 3-й и 8-й неделями эмбриогенеза. Авторы данной книги склонны согласиться с его мнением. Можно добавить, что если у супругов нет религиозных или каких-либо других соображений относительно прерывания беременности, то в данной ситуации к этому шагу следует относиться не так, как в случае наследственных заболеваний. В последнем случае риск в отношении исхода следующей беременности остается таким же, тогда как риск тератогенного действия облучения на следующую беременность не распространяется.

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛЕЙКЕМИИ И ДРУГИХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ПЛОДА IN UTERO

Вряд ли можно сомневаться в том, что даже однократное рентгеновское облучение плода после трех месяцев внутриутробного развития связано с повышением вероятности возникновения лейкемии, а быть может, и других опухолей у ребенка. Предполагают, что на каждый рад облучения риск этот увеличивается максимум вдвое по сравнению со «спонтанным». Если же речь идет об опасности для отдельного ребенка, то она на самом деле невелика.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Многие лекарственные препараты и химические соединения обладают мутагенным действием и можно предполагать, что все цитотоксические и антимитотические препараты, а также некоторые химические вещества независимо от механизма их основного действия способны индуцировать генные мутации и хромосомные аномалии. Многие из этих веществ в достаточно большой дозе могут вызвать стойкое или преходящее бесплодие. Если половые клетки подвергаются воздействию этих веществ на поздних стадиях созревания, то индуцированные ими генные мутации или хромосомные аномалии передаются гаметам. Проводя соответствующий курс лечения, следует рекомендовать больным избегать половых сношений без противозачаточных средств — мужчинам в течение 10 недель после прекращения лечения, а женщинам в течение 4—6 недель.

ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Можно полагать, что все те лекарственные препараты, которые либо обладают мутагенным действием, либо относятся к группе антиметаболитов или тем или иным способом ингибируют митозы, должны при достаточно больших дозах обладать тератогенным действием. Вообще большие дозы почти любого чужеродного для организма вещества должны, по-видимому, влиять на метаболизм клетки и клеточное деление. Следует, одна-

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ко, иметь в виду, что в тальном тератогенном периоде к применению в данные в пользу специфичности, кот генного агента, но времени специфично определенный тип а По ряду причин риск возникновения раннем периоде беременности лекарственный препарат. Грубые аномалии, ведущие до завершения беременности для одних и для других; известны препараты, тератогенные ранее, в эксперименте очень высокие. Многие такие препараты превращаются после «перегрузки» уровень препарата продолжительный период эмбриона. В связи с этим определяют парата, ниже которых процесс детоксикации от генотипа матери и его генотипом. Проводя недостаточную просу, следует воздерживаться от приема препаратов в первые 3 мес. беременности. Женщины, применяющие лекар-

ко, иметь в виду, что дозы, используемые в экспериментальном тератогенезе, часто значительно выше тех, какие применяются в медицине. Имеются многочисленные данные в пользу существования не только временной специфичности, которая независима от природы тератогенного агента, но и в пределах определенного периода времени специфичности действия агента, вызывающего определенный тип аномалии.

По ряду причин практически невозможно оценить риск возникновения у ребенка аномалии, если мать в раннем периоде беременности принимала тот или иной лекарственный препарат, который известен как тератогенный. Грубые аномалии вызывают вещества, действующие до завершения органогенеза. Препараты, тератогенные для одних видов, не обязательно тератогенны для других; известно лишь несколько лекарственных препаратов, тератогенных для человека. Как упоминалось ранее, в экспериментальных исследованиях применяются очень высокие дозы препаратов; кроме того, многие такие препараты подвергаются в организме быстрым превращениям и детоксикации, так что только после «перегрузки» обычных метаболических каналов уровень препарата в крови повышается на достаточно продолжительный период, чтобы вызвать нарушения у эмбриона. В связи с этим вполне возможно, что существуют определенные пороговые дозы тератогенного препарата, ниже которых риск для плода, вероятно, минимален или вообще отсутствует. Наконец, эффективность процесса детоксикации препарата в организме зависит от генотипа матери, и, кроме того, есть данные о том, что риск возникновения аномалий у плода определяется и его генотипом. Принимая во внимание все сказанное и учитывая недостаточность наших знаний по этому вопросу, следует в интересах здоровья матери и ребенка воздерживаться от назначения беременным лекарственных препаратов вообще, а упомянутых в начале этого раздела в особенности. Надо рекомендовать беременной женщине избегать приема даже «домашних» лекарств в первые 3 мес. беременности и советоваться по поводу применения лекарств, которые были ей назначены до беременности.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА ПУТЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ

Амниотическая жидкость содержит клетки плода и оболочек, исследуя которые можно определить пол будущего ребенка по наличию или отсутствию полового хроматина. Для этого нужно всего несколько миллилитров амниотической жидкости. Получив культуру клеток, можно определить кариотип плода, что особенно важно в случаях хромосомной аномалии у одного из родителей. Не рекомендуется, однако, производить амниоцентез и брать пробу жидкости до 14—16-й недели беременности. Для того чтобы получить культуру клеток, пригодную для хромосомного анализа, требуется минимум 3 недели. Стало быть, лишь в относительно небольшом числе случаев результат будет известен до 20-й недели. Нормальный результат будет убедительным аргументом для успокоения встревоженных родителей, однако для прерывания беременности, если это понадобится, срок этот будет слишком поздним. С каждым годом растет список тех биохимических сдвигов, таких, например, как при синдроме Найхана или адреногенитальных синдромах, которые можно обнаружить при исследовании амниотических клеток или амниотической жидкости. Большинство этих биохимических нарушений относятся к редким, но если у родителей уже был такой ребенок, исследование амниотической жидкости позволяет установить, поражен ли плод и при данной беременности.

В настоящее время технические трудности и необходимость длительного культивирования клеток не позволяют использовать эту методику в практических целях для диагностики мукополисахаридозов и липидозов, однако, без сомнения, в ближайшие годы этот метод получит широкое практическое применение¹.

¹ Из материалов IV Международного конгресса по генетике человека следует, что в настоящее время метод амниоцентеза используется уже более чем в 100 медико-генетических клиниках различных стран мира, причем число наследственных болезней обмена, диагностируемых этим методом пренатально, все время увеличивается. — Прим. ред.

Warburton D. Fra
in man: data from
genetics unit, Amer
World Health Organizat
chromosome studies
tin of the World Hea

Harris G. H., Barr
and associated mater
noec. Brit. Cwlth., 68,
Stevenson A. C. (196
genital malformations
stenholme G. E. W. a
sium. J. and A. Churc

Врожд

Wilson D. C., Harris
the uterus and associa
Cwlth., 68, 841—845.

Stern H. (1968). Human
vances in Clinical Path
99. J. and A. Churchill

Butler N. R., Dudgeon
Wybar K. (1965). F
without embryopathy. B
Cooper L. Z. (1968). Ru
In Intrauterine Infectio
ginal Article Series, V
Foundation-March of D
Dudgeon J. A. (1968). R
thology, Series V. (Ed
chill Ltd., London.
Gregg N. McA (1941). C
les in the mother, Tran

Brown J. A. H. (1962)
posure of Man
and Mewiss

ЛИТЕРАТУРА

Спонтанные аборт

- Warburton D., Fraser F. C. (1964). Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit, Amer. J. hum. Genet., **16**, 1—25.
- World Health Organization (1966). Standardization of procedures for chromosome studies in abortion. Report of a study group. Bulletin of the World Health Organization, **34**, 765—782.

Гидрамнион

- Harris G. H., Barr A., Stevenson A. C. (1961). Hydramnios and associated maternal and foetal complications, J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth., **68**, 800—808.
- Stevenson A. C. (1960). The association of hydramnios with congenital malformations. In Congenital Malformations. (Ed.) Wolstenholme G. E. W. and O'Connor C. M. Giba Foundation Symposium. J. and A. Churchill Ltd., London.

Врожденные аномалии матки

- Wilson D. C., Harris G. H. (1961). Congenital abnormalities of the uterus and associated malformations, J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth., **68**, 841—845.

Виром цитомегалии

- Stern H. (1968). Human cytomegalovirus infections. In Recent Advances in Clinical Pathology, Series V. (Ed.) Dyke S. C. pp. 81—99. J. and A. Churchill Ltd., London.

Краснуха

- Butler N. R., Dudgeon J. A., Hayes K., Peckham C. S., Wybar K. (1965). Persistence of rubella antibody with and without embryopathy, Brit. med. J., **2**, 1027—1029.
- Cooper L. Z. (1968). Rubella: a preventable cause of birth defects. In Intrauterine Infections. (Ed.) Bergsma D. Birth Defects, Original Article Series, Vol. IV, No. 7, pp. 21—35. The National Foundation-March of Dimes, New York.
- Dudgeon J. A. (1968). Rubella. In Recent Advances in Clinical Pathology, Series V. (Ed.) Dyke S. C. pp. 59—79. J. and A. Churchill Ltd., London.
- Gregg N. McA (1941). Congenital cataract following German measles in the mother, Trans. ophthal. Soc., Aust., **3**, 35—46.

Облучение

- Brown J. A. H. (1963). Human fertility in nuclear warfare. In Exposure of Man to Radiation in Nuclear Warfare. (Ed.), Rust J. H. and Mewissen D. J., Elsevier Publishing Co., London.

- Report of the Symposium held at Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 17 May, 1967. On the effects of low radiation doses on the maturation of the developing (human) ovum and embryo, Brit. J. Radiol. 1968, 41, 714—722.
- Rugh R. (1968). Radiation teratology in mice and a review of what is known in man. Ibid.
- Stewart A. (1968). Leukaemia and other neoplasms in childhood following radiation exposure in utero, a general survey of present knowledge. Ibid.
- Stevensen A. C. (1964). Radiation-induced genetic changes. In The Scientific Basis of Medicine Annual Reviews, pp. 234—249. The Athlone Press, University of London.

Тератология

- Robson J. M., Sullivan F. M., Smith R. L. (1965). (Ed.) A symposium on Embryopathic Activity of Drugs. J. and A. Churchill Ltd., London.

НЕКОТОРЫЕ

Здесь мы опише
не могли быть ра
поскольку при этих
многие системы. М
редких синдромах,

АУТОСОМНЫЕ

К этой группе с
котором наблюдает
лица в сочетании с
Ригера с аномалие
зом, затрагивающи
приводит к характ
глазного яблока.

АУТОСОМНЫЕ

Для синдрома
рожденного, затем
тельность кожи к
водит нередко к п
разует фигуру баб
чанке. У таких б
разрывы хромосом
нередко развивает
Коккейна характер
дегенерацией сетча
преждевременным
Дети с синдромом
сходящимися бровя

ГЛАВА XXIII

НЕКОТОРЫЕ СИНДРОМЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

СИНДРОМЫ

Здесь мы опишем многочисленные синдромы, которые не могли быть рассмотрены в отдельных главах книги, поскольку при этих синдромах одновременно поражаются многие системы. Мы не будем останавливаться на тех редких синдромах, которые описаны в одной-двух семьях.

АУТОСОМНЫЕ ДОМИНАНТНЫЕ СИНДРОМЫ

К этой группе относятся: синдром Мелькерсона, при котором наблюдается рецидивирующая отечность губ и лица в сочетании с параличом лицевого нерва; синдром Ригера с аномалией зубов и мезодермальным дисгенезом, затрагивающим угол передней камеры глаза, что приводит к характерным аномалиям в других частях глазного яблока.

АУТОСОМНЫЕ РЕЦЕССИВНЫЕ СИНДРОМЫ

Для синдрома Блума характерны низкий вес новорожденного, затем карликовость, повышенная чувствительность кожи к действию солнечного света, что приводит нередко к появлению сыпи на лице, которая образует фигуру бабочки, как при системной красной волчанке. У таких больных выявляются множественные разрывы хромосом (как при анемии Фанкони); у них нередко развивается лейкемия (гл. XXI). Синдром Коккейна характеризуется карликовостью, пигментной дегенерацией сетчатки, атрофией зрительного нерва, преждевременным старением и умственной отсталостью. Дети с синдромом де Ланге — это пикники с широкими сходящимися бровями и вывернутыми ноздрями, т. е. с

довольно характерной внешностью; во всех случаях отмечается тяжелая степень умственной отсталости. Описанные в отдельных случаях хромосомные аномалии следует отнести, по-видимому, к случайным явлениям; вряд ли можно считать их причиной данного синдрома.

Синдром Лоренса — Муна — Бидля характеризуется умственной отсталостью, полидактилией, пигментным ретинитом, тучностью и гипогонадизмом. Как указано в гл. XV, подколенный птеригиум часто сочетается с заячьей губой и волчьей пастью, а также с аномалиями половых органов и ног.

Другое заболевание, которое проявляется в детстве и сопровождается гиперкератозом, телеангиэктазией и катарактами, часто называется синдромом Ротмунда — Томсона (см. также гл. XVIII). Гномоподобная внешность младенцев, по-видимому, объясняется замедлением развития плода в последние три месяца беременности.

Как указано в гл. XVI, при множественных врожденных аномалиях часто бывают поражены мочевые пути. Трудно сказать, в какой мере оправданно считать некоторые повторяющиеся сочетания аномалий специфическими аутосомно-рецессивными синдромами. Многие авторы выделяют сочетание микроцефалии с аномалиями пальцев и мочеполовой системы в особый синдром, который называют синдромом Смита — Лемли — Опитца; у некоторых таких детей наблюдается и пилоростеноз.

Для синдрома Вейла — Марчезани характерен низкий рост, брахидактилия и эктопия хрусталиков. При синдроме Вернера наблюдается преждевременное старение, которое наступает несколько позже, чем при прогерии; из других симптомов при этом отмечают катаракта, подкожное обызвествление и артериосклероз. Часто выявляется диабет.

Синдром Леттерера — Сиве, который имеет много общего с болезнью Ханда — Шуллера — Кристиана, обусловлен генерализованной гистиоцитарной инфильтрацией тканей, особенно тканей эндокринных желез. Клинические симптомы весьма разнообразны, но, как правило, наблюдается дисфункция гипофиза и надпочечников, а также изменения скелета. Большинство случаев наследуется, по-видимому, по аутосомно-рецессивному типу.

НЕКОТОРЫЕ
СИНДРОМЫ
НАСЛЕДОВАННОГО
ВЫСОКОГО

Синдром Бонье
самостоятельным за-
обычно бывают низ-
ном развитии. У не-
складками кожи с-
эти приобретают с-
Тернера. Нередко п-
волчья пасть. В бол-
ма можно найти упо-
у многих девушек, с-
наступлением полово-
ции; по-видимому, з-
нера. Так как при
родителей иногда пора-
лагать, что некоторые
нантными. Редко вс-
характеризуется преж-
левание обычно быва-
случай поражения дву-

СМЕШАННАЯ
Внутриамни-

Перетяжки вокруг
тере фаланг) или пере-
словленные внутриами-
чаются довольно редко.
бы получить представ-
Все 40 случаев, собран-
ческими.

Гемигипертрофия, не-
маниями, обычно пора-
заболевания встречается
саны также многооч-
Имеются данные, со-
раженной умстве-
клетках гип-

Гем-

СИНДРОМЫ С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ В СЕМЬЯХ

Синдром Бонвье — Ульриха, вероятно, не является самостоятельным заболеванием. Дети с этим синдромом обычно бывают низкорослыми с отставанием в умственном развитии. У них короткая шея с выраженными складками кожи сзади; по мере роста ребенка складки эти приобретают сходство со складками при синдроме Тернера. Нередко при этом синдроме обнаруживается волчья пасть. В более ранних описаниях этого синдрома можно найти упоминания о дисплазии гонад, однако у многих девушек, страдающих этим заболеванием, с наступлением половой зрелости возникали менструации; по-видимому, за него принимали синдром Тернера. Так как при абортивной форме заболевания у родителей иногда поражаются два sibsa, можно предполагать, что некоторые случаи являются аутосомно-доминантными. Редко встречающийся синдром прогерии характеризуется преждевременным старением. Это заболевание обычно бывает спорадическим, однако описан случай поражения двух sibсов.

СМЕШАННАЯ ГРУППА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Внутриамниотические сращения

Перетяжки вокруг пальцев (которые приводят к потере фаланг) или перетяжки в других частях тела, обусловленные внутриамниотическими сращениями, встречаются довольно редко. Данных, по которым можно было бы получить представление о риске для sibсов, мало. Все 40 случаев, собранные авторами, являются спорадическими.

Гемигипертрофия

Гемигипертрофия, не связанная с сосудистыми аномалиями, обычно поражает нижнюю часть тела. Хотя заболевание встречается в нескольких поколениях, описаны также многочисленные спорадические случаи. Имеются данные, согласно которым в случаях резко выраженной умственной отсталости и гемигипертрофии в клетках гипертрофированных тканей содержится три-

плоидное число хромосом, тогда как в других частях тела оно нормальное. Неясно, насколько эти случаи соответствуют синдрому Сильвера, для которого характерны асимметрия и карликовость. Возможно, что речь идет об аутосомно-доминантной патологии. В других случаях, а также у шести детей с простой гемигипертрофией, обследованных в нашей клинике, хромосомных аномалий не обнаружено.

**Заболевания,
сопровождающиеся лимфатическим отеком**

Существует много заболеваний, сопровождающихся лимфатическим отеком, и для всех таких заболеваний, по-видимому, характерно семейное накопление. В типичном случае болезни Милроя у ребенка увеличены одна или обе ноги; у этого же больного и у его родственников возможен также рецидивирующий лимфатический отек в разных областях тела, асцит и плевральный экссудат. Заболевание, по-видимому, является аутосомным доминантным с различным проявлением и непостоянной пенетрантностью. Наряду с этими случаями имеются и такие, в которых болезнь проявляется позже — в юношеском возрасте и у взрослых. Характерно, что у всех таких больных локальный лимфатический отек развивается в любой области тела под влиянием мелких травм и раздражений. Такие участки часто подвергаются воспалению; затем отек и воспаление постепенно исчезают; остается лишь небольшое уплотнение и остаточные явления распада тканей. Иногда такую болезнь называют рецидивирующей или ползучей рожей. Авторы наблюдали несколько случаев подобного заболевания у сибсов, у тетки и племянника и у двоюродных братьев и сестер, но никогда не встречали его у родителей и ребенка. Такие случаи лучше всего соответствуют гипотезе аутосомного доминантного гена с низкой пенетрантностью. Принятое в настоящее время разделение случаев нарушения лимфооттока по механизму возникновения (гиперплазия, несостоятельность венозных клапанов и варикозное расширение) не сопоставлено в достаточной мере с известными гипотезами наследования.

некоторые
Ангioneвротический
Ангioneвротический
является настолько час
аутосомное доминант
существует два типа
сыворотке отсутствует
другом этот ингибитор
Любой из них может
родственников.

Может показаться
два заболевания не ра
Однако дело в том, что
заболеваний мы кое-что
симо от классической
ний, а именно атопи
зема), астмы и вазом
встречаться в различ
или в комбинации эт
родственников пробанда ч
положить на основе с
насколько часто прихо
при медико-генетическ
детство которых было
астмой, нередко обра
какова вероятность з
достаточно определен
просы, касающиеся ри
по-видимому, можно п
положение к аллерги
лигенным и что риск д
степень родства) один
найти согласующиеся
этих заболеваний, поз
риска надо признать
Риск возникновения
ческих аллергических
ников больного с атоп
димому, около $\frac{1}{4}$.

Ангионевротический отек и крапивница

Ангионевротический отек у родителей и детей встречается настолько часто, что есть основания предполагать аутосомное доминантное наследование. По-видимому, существует два типа заболевания: при одном из них в сыворотке отсутствует ингибитор комплемента, а при другом этот ингибитор выявляется в неактивной форме. Любой из них может быть обнаружен у пораженных родственников.

Аллергии

Может показаться странным, что упомянутые выше два заболевания не рассматриваются в данном разделе. Однако дело в том, что по поводу наследования этих заболеваний мы кое-что знаем: наследуются они независимо от классической триады аллергических заболеваний, а именно атопического дерматита (детская экзема), астмы и вазомоторного ринита. Последние могут встречаться в различных комбинациях; по отдельности или в комбинации эти заболевания отмечаются у родственников пробанда чаще, чем это можно было бы предположить на основе случайности. Просто поразительно, насколько часто приходится сталкиваться с аллергиями при медико-генетическом консультировании. Родители, детство которых было омрачено экземой, а зрелые годы — астмой, нередко обращаются за советом, желая знать, какова вероятность заболевания их ребенка. Нелегко достаточно определенно ответить на этот и другие вопросы, касающиеся риска. Для целей консультирования, по-видимому, можно принять, что генетическое предрасположение к аллергическим заболеваниям является полигенным и что риск для близких родственников (первая степень родства) одинаков. К сожалению, очень трудно найти согласующиеся данные о семейном накоплении этих заболеваний, поэтому приводимые ниже величины риска надо признать грубо приближенными.

Риск возникновения какого-нибудь из трех классических аллергических заболеваний у близких родственников больного с атопическим дерматитом равен, по-видимому, около $\frac{1}{4}$, а риск возникновения у них именно

дерматита — около $\frac{1}{6}$. Вероятность возникновения какого-нибудь из этих заболеваний у родственников больного астмой при раннем ее проявлении равна $\frac{1}{8}$, а риск появления именно астмы — всего $\frac{1}{12}$. Риск возникновения атопического дерматита у близких родственников больного астмой (при раннем ее проявлении) еще ниже — вероятно, около $\frac{1}{20}$.

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

Наши представления о роли аутоиммунных механизмов в развитии различных болезней находятся в процессе становления, и мнения по поводу числа заболеваний, определяемых этими причинами, весьма разноречивы. Наиболее распространенными заболеваниями, аутоиммунная природа которых общепризнана, являются аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и пернициозная анемия. Следует отметить, что имеется ряд других более редких болезней, которые, по-видимому, удовлетворяют критерию аутоиммунных.

Не приходится сомневаться в более высокой частоте определенной аутоиммунной болезни в семьях и несколько меньшей частоте других болезней, имеющих, по-видимому, тот же механизм. Однако о природе генетического предрасположения к той или иной конкретной аутоиммунной болезни или к аутоиммунитету вообще мы знаем не больше, чем о характере действия факторов внешней среды, которые имеют определенное значение в их этиологии. Для всех аутоиммунных заболеваний характерно преобладание женщин среди пораженных. Возможно, что эксперименты на животных позволят выяснить механизм наследования этих заболеваний, но пока мы такими данными не располагаем.

Учитывая все обстоятельства, легко понять, что оценка риска для родственников больного той или иной аутоиммунной болезнью должна быть эмпирической.

НЕКОТО

Если удастся до-
ственников ауто-
новится более на

Аутоиммун

Стэнбери и Хо-
названием аутои-
ряд заболеваний
микседему, котор-
патологии, а так-
зоб и гипертиреоз

Примерно у

заболеваний обна-
иммунных антите-
такие же антител
в популяции в цел-
не менее средние
бандов выше, чем
которых обнаруж-
клинические проя-
обнаруживаются,

части случаев сим-

родственников они-
ности, что заставля-

Мы располагаем
можно было бы ис-

томства больных, и
же порядка, что и

лей наиболее тяже-
ся обнаружить нек-

у пациента кажды-
ным, вероятность в-

телей пораженных
характерна для си-

1 Это предложение
логов. — Прим. ред.

Если удастся доказать наличие или отсутствие у родственников аутоиммунных антител, то оценка риска становится более надежной.

Аутоиммунные болезни щитовидной железы

Стэнбери и Холл (1967) предложили объединить под названием аутоиммунной болезни щитовидной железы ряд заболеваний¹ — болезнь Хасимото и спонтанную микседему, которые считаются разновидностями одной патологии, а также другие формы микседемы, простой зоб и гипертиреоз (см. также гл. XIX).

Примерно у $\frac{1}{2}$ сибсов пробандов с одним из этих заболеваний обнаруживается некоторое количество аутоиммунных антител. При этом следует, однако, учесть, что такие же антитела обнаруживаются достаточно часто и в популяции в целом — у $\frac{1}{4}$ женщин и $\frac{1}{8}$ мужчин. Тем не менее средние титры антител у родственников пробандов выше, чем у тех индивидуумов в популяции, у которых обнаруживаются эти антитела. Те или иные клинические проявления болезни щитовидной железы обнаруживаются, примерно, у $\frac{1}{3}$ сибсов, но в большей части случаев симптомы эти не тяжелые, и лишь у $\frac{1}{10}$ родственников они достигают такой степени выраженности, что заставляют обратиться к врачу.

Мы располагаем весьма скудными данными, которые можно было бы использовать при расчете риска для потомства больных, но, по-видимому, величины здесь того же порядка, что и для близких родственников. У родителей наиболее тяжело пораженных больных иногда удается обнаружить некоторое количество антител. Поскольку у пациента каждый из родителей может быть пораженным, вероятность выявления антител у каждого из родителей пораженных пробандов будет близка к той, какая характерна для сибсов.

¹ Это предложение не получило общего признания у эндокринологов. — Прим. ред.

Системная красная волчанка

О наличии некоторого семейного накопления случаев системной красной волчанки было известно давно; данные, полученные в последнее время, свидетельствуют о том, что факторы внешней среды могут оказывать по крайней мере такое же влияние, как и генетические. Несомненно, что существенные различия в клинических проявлениях болезни в какой-то мере отражают гетерогенность вызывающих их причин. В тех исследованиях, в которых у пробандов была типичная форма болезни, частота обнаружения антиядерных аутоиммунных антител и клинических симптомов у близких родственников (первая степень родства) была выше, чем в тех случаях, когда поражение у пробанда было нетипичным (в основном хроническая дискоидная форма). При типичной картине у пробанда пораженными оказываются около $\frac{1}{10}$ родственников женского пола и не более $\frac{1}{50}$ родственников мужского пола. Семейная частота при атипичных формах очень низка, по-видимому, меньше $\frac{1}{50}$ для близких родственников любого пола. Сочетание системной красной волчанки и ревматоидного артрита у родственников встречается чаще, чем можно было бы ожидать на основе случайности, однако суммарный риск не очень высок.

При медико-генетическом консультировании необходимо всегда советоваться с врачом-иммунологом, поскольку существуют сложности, связанные с уровнем гаммаглобулина у больных и их родственников, титрами и типами аутоиммунных антител, что, однако, выходит за пределы круга вопросов, рассматриваемых в данной книге.

Ревматоидный артрит

Факт семейного накопления случаев ревматоидного артрита не вызывает сомнений; неясно, однако, насколько велика роль генетического компонента в этиологии этого заболевания. По-видимому, в консультацию за советом обращаются в единственной ситуации, когда больной с ранней формой ревматоидного артрита, зная о болезни

некоторые
других членов семьи
семейный характер
потомства. Из числа
ревматоидных фактор
лишь немногие часто
которые из них выявля
одного из родителей
бы ожидать на основе
Общий риск для б

пень родства) пробан
районах с более высо
других местах соотве
возраст и пол частота
ников не более чем вд
в целом.

Пернициозная ане
мией описаны в гл.

Р-НЕСОВМЕСТИМОС

Примерно в 10%
ситуация, когда мать
Прогноз для первых
многих факторов, в т
родоразрешения, а т
причин, вызывающих
уровень последних н
плода. Значительные
и, в частности, испол
настолько изменили
детей, что в скором
рождаться очень мал
родителей могут дать

случаи множеств
НЕОПРЕД

Во многих случаях
рожденных или у ра
изводится, а иногда

других членов семьи, осознает, что поражение носит семейный характер и желает выяснить степень риска для потомства. Из числа многочисленных так называемых ревматоидных факторов (аутоиммунных антител) вообще лишь немногие часто встречаются у больных, хотя некоторые из них выявляются у близких родственников (у одного из родителей и ребенка) чаще, чем можно было бы ожидать на основе случайности.

Общий риск для близких родственников (первая степень родства) пробандов равен примерно $\frac{1}{20}$, причем в районах с более высоким риском эти частоты выше, а в других местах соответственно ниже. После поправки на возраст и пол частота заболевания у близких родственников не более чем вдвое выше его частоты в популяции в целом.

Пернициозная анемия и другие виды аутоиммунных анемий описаны в гл. XX.

Rh-НЕСОВМЕСТИМОСТЬ МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ

Примерно в 10% беременностей складывается такая ситуация, когда мать имеет фенотип Rh⁻, а ее плод Rh⁺. Прогноз для первых и последующих детей зависит от многих факторов, в том числе от длительности и способа родоразрешения, а также от известных и неизвестных причин, вызывающих повышение титра антител, хотя уровень последних не очень коррелирует с состоянием плода. Значительные успехи терапии за последние годы и, в частности, использование анти-D-иммуноглобулина настолько изменили прогноз заболевания для будущих детей, что в скором времени пораженных детей будет рождаться очень мало. Ответы на специальные вопросы родителей могут дать акушеры и врачи-иммунологи.

СЛУЧАИ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ХАРАКТЕРА

Во многих случаях врожденных аномалий у мертворожденных или у рано умерших детей аутопсия не производится, а иногда если и производится, то не дает от-

четливых результатов. В ряде случаев обследование проводится недостаточно тщательно и все внимание направляется на выяснение непосредственной причины смерти; некоторые аномалии просто невозможно обнаружить, например аномалии мозга в случаях рождения мертвого мацерированного плода.

Нередко родители, обращаясь в консультацию, могут сказать только, что у их первого ребенка были множественные аномалии или что родился «странного вида ребенок с волчьей пастью» и т. п. Хотя несомненно, что в ряде таких случаев ребенок с аномалиями был гомозиготным по тому или иному вредному рецессивному гену, и тогда риск для следующего надо считать высоким, тем не менее рецессивных аномалий, которые приводили бы к перинатальной гибели, сравнительно мало, и, вероятно, в основе большинства таких случаев лежит полигенное предрасположение; тогда риск для последующих детей будет, вероятно, не более $\frac{1}{30}$. Указанная величина риска подходит и для случаев с множественными дефектами, которые не укладываются в какие-либо синдромы. В случаях одиночной редкой локальной аномалии величина риска еще меньше.

ЛИТЕРАТУРА

Синдромы

- McKusick V. A. (1968). Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked Phenotypes, 2nd edition. The Johns Hopkins Press, Baltimore.
 Rubin A. (1967) (Ed.). Handbook of Congenital Malformations, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London.

Лимфатический отек

- Esterly J. R. (1965). Congenital hereditary lymphoedema, J. med. Genet., 2, 93—98.

Ангioneвротический отек и крапивница

- Rosen F. S., Charache P., Pensky J., Donaldson V. (1965). Hereditary angioneurotic oedema. Two genetic variants, Science, 148, 957—958.

Cruickshank
matology, 3. (1)
London.

Buchanan W.
autoimmunity
Blackwell Scient
Hall R., Stanbu
thyroiditis. Ibid.

Аллергия

Cruickshank C. N. D. (1966). Allergy. In Modern Trends in Dermatology, 3. (Ed.). McKenna R. M. B., pp. 52—83, Butterworths, London.

Аутоиммунитет

Buchanan W. W., Irvine W. J. (1967). (Ed.). Symposium on autoimmunity and genetics. Clin. exp. Immunol., 2, 705—829, Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Hall R., Stanbury J. B. (1967). Familial studies of autoimmune thyroiditis. Ibid., 719—723.

ГЛАВА XXIV

НАШИ ПАЦИЕНТЫ И ВОЛНУЮЩИЕ ИХ ПРОБЛЕМЫ

Как неоднократно подчеркивалось в предшествующих главах, необходимой предпосылкой надежного медико-генетического совета является правильный диагноз; кроме того, либо необходимо знать, какие именно генетические факторы определяют ту или иную патологию у пораженного члена семьи, либо располагать данными, достаточными для оценки эмпирического риска. Однако оценка риска — далеко не все, чего ждут от нас люди, обращающиеся в консультацию. Они ждут подробных объяснений и вправе рассчитывать на сочувствие и поддержку. Одним словом, они надеются получить обстоятельный совет.

Как при любых взаимоотношениях врача с больным, врач-консультант должен быть готов выслушать не только обстоятельства данной болезни. Он должен ответить не только на те вопросы, которые перед ним поставили, но и предупредить ряд других; некоторые из них просто еще не пришли в голову пациенту, но возникнут позднее; другие вопросы он просто не может сформулировать или избегает задавать, опасаясь показаться наивным.

Когда же дело доходит до оценки риска и до того, чтобы объяснить пациенту смысл этой оценки, очень важно, чтобы он действительно понял, о чем идет речь. На практике это оказывается не так трудно, как можно было бы думать. Длительное общение с пациентами убедило нас в том, что советы врача-консультанта или лечащего врача обычно воспринимаются и запоминаются.

Мы считаем, что любой врач, который общается с пациентами, может сообщить им заключение медико-генетического консультанта и объяснить его смысл. Вместе с тем нам кажется, что генетики, не имеющие медицин-

НАШИ ПАЦИЕНТЫ

ского образования, не тантов. Человек, не и не может понимать все. Некоторые считают, что если генетик обсудит с ко, не говоря уже о том, что генетическая тайна, специалистом следовало бы самому будучи врачом, он сделал бы.

Во многих случаях, нетическим советом, и генетик-консультант. Бо ми имели дело авторы листом, так что в кон мали участие три врач но для пациента обсу с различными врачами этом противоречивых жутся ему противоре чих врачей могут во однако необходимо, ч между собой советы, циенту. Нередко паци лченные ими от к щает свое мнение от вает опасения по пов ка. Однако по этому казал врач самому г ходится, прежде чем что же сказал пациен

Когда ребенок с у родителей, у которых такой трагедии, то их бе представить. Труд телей той помощи, в рую они вправе расс правил здесь быть н ских моментов, на ко мание. При рождении ходится решать воп этом родителям, осо

ского образования, не должны выступать в роли консультантов. Человек, не имеющий медицинского образования, не может понимать всех тонкостей врачебного диагноза. Некоторые считают, что эту проблему удастся обойти, если генетик обсудит свои выводы с клиницистом. Однако, не говоря уже о том, что при этом разглашается врачебная тайна, специалисту, дающему генетический совет, следовало бы самому обследовать больного. А этого, не будучи врачом, он сделать не может.

Во многих случаях, когда пациент обращается за генетическим советом, им занимаются лечащий врач и генетик-консультант. Большая часть пациентов, с которыми имели дело авторы, были направлены врачом-специалистом, так что в консультировании фактически принимали участие три врача. Наш опыт показывает, как важно для пациента обсудить интересующую его проблему с различными врачами, если, конечно, он не получит при этом противоречивых советов или таких, которые покажутся ему противоречивыми. Вряд ли во мнениях различных врачей могут возникнуть серьезные расхождения, однако необходимо, чтобы они предварительно обсудили между собой советы, которые они собираются дать пациенту. Нередко пациенты приносят с собой письма, полученные ими от какого-либо врача, который сообщает свое мнение относительно их детей или высказывает опасения по поводу возможной аномалии у ребенка. Однако по этому письму мы не можем узнать, что сказал врач самому пациенту. В таких случаях нам приходится, прежде чем давать совет, осторожно выведать, что же сказал пациенту другой врач.

Когда ребенок с тяжелыми аномалиями рождается у родителей, у которых не было никаких причин ожидать такой трагедии, то их реакцию на это довольно легко себе представить. Трудно переоценить значение для родителей той помощи, в которой они нуждаются и на которую они вправе рассчитывать. Конечно, каких-то единых правил здесь быть не может, однако есть ряд критических моментов, на которые следует обратить особое внимание. При рождении такого ребенка прежде всего приходится решать вопрос о том, когда и как сказать об этом родителям, особенно несчастной матери. Как пра-

вило, необходимо сначала сообщить о несчастье отцу и посоветовать ему, как и когда он должен сказать об этом своей жене. Отцу же следует первому сообщить о сомнениях и в тех случаях, когда заболевание не может быть диагностировано до окончания обследования. Так бывает, например, при подозрении на кистозный фиброз или на синдром Дауна. При этих обстоятельствах отец и врач должны в интересах матери очень строго договориться о том, чтобы сохранить все в тайне до окончательного выяснения ситуации.

Многие врачи считают, что в некоторых случаях, например когда аномалия не очевидна, лучше, чтобы мать сама мало-помалу начала догадываться, что не все обстоит благополучно, и лишь после того, как она выскажет свои подозрения, объяснить ей, что произошло. Это может быть разумно при условии, что отец в курсе дела. Однако было бы неправильно скрывать положение от обоих родителей. Нам пришлось беседовать с очень большим числом возмущенных родителей, которым их врачи, исходя из лучших побуждений, не сказали всей правды, считая, что лучше смягчить удар и предоставить им постепенно понять случившееся. Конечно, некоторые из этих родителей на самом деле наверно возмутились бы, если бы им сообщили об их несчастье сразу. Все мы стремимся найти рациональное объяснение постигающим нас бедам. Следует, вероятно, еще раз напомнить, что, принимая пациентов, консультант должен знать, что сказал им врач, направивший их в консультацию.

Когда у женщины происходит выкидыш, умирает ребенок или рождается урод, то в первое время, особенно в силу специфической больничной обстановки, она не может ясно и четко представить себе все последствия постигшего ее несчастья. Она почти не имеет возможности разговаривать со своим мужем. Кроме того, как бы медицинский персонал ей ни сочувствовал и ни желал помочь, в больнице трудно найти достаточно времени для обстоятельной беседы наедине, даже если это в интересах матери. Вопросы, которые возникнут у нее и у ее мужа, выкристаллизуются лишь позднее. Когда это время наступает, родители обычно обращаются сначала к своему лечащему врачу. В зависимости от характера каждо-

го случая, от того, из больницы и закончилось, он может дать иметь возможности с

Кто бы ни выступ

ставляется очень важ

принципы, выявившие

обходимо беседовать

так как при этом боль

будут правильно восп

им две мысли: что им

в своем несчастье. Сл

случаются у бедных и

и что, поскольку о так

ленные уродства, об

просто не знают, на

Обычно родители нес

сообщают, что приме

кончается выкидышем

рожденных имеет как

Для всех людей хар

ти какую-то правдоп

Следует объяснить па

сения», падения и т.

так же как использо

половые сношения во

и т. п. не имеют отно

В чисто психотерапевт

нии следует, вероятно,

нее как некую генетиче

ность; такое объяснение

телей, так как удовле

кую-то правдоподобн

Необходимо осторож

тический» и «наследств

заболевании нередко в

тяготеющее над семей

к взаимным нелепым об

ках. Если необходимо

ственников пациент

го случая, от того, получил ли врач какие-либо сведения из больницы и закончены ли все необходимые исследования, он может дать им исчерпывающий совет или не иметь возможности сделать это.

Кто бы ни выступал в роли консультанта, нам представляется очень важным соблюдать некоторые общие принципы, выявившиеся в результате нашей работы. Необходимо беседовать одновременно с обоими родителями, так как при этом больше шансов, что слова консультанта будут правильно восприняты. Полезно сразу же внушить им две мысли: что им «не повезло» и что они не одиноки в своем несчастье. Следует подчеркнуть, что такие вещи случаются у бедных и богатых, умных и не очень умных, и что, поскольку о таких вещах, как выкидыши или врожденные уродства, обычно не принято говорить, люди просто не знают, насколько часты такие несчастья. Обычно родители несколько успокаиваются, когда им сообщают, что примерно одна из семи беременностей кончается выкидышем, а один из двадцати пяти новорожденных имеет какие-либо серьезные аномалии.

Для всех людей характерна глубокая потребность найти какую-то правдоподобную «причину» таких явлений. Следует объяснить пациентам, что всякого рода «потрясения», падения и т. п. события во время беременности, так же как использование противозачаточных средств, половые сношения во время беременности или «возмездие» свыше за подлинные и воображаемые прегрешения и т. п. не имеют отношения к заболеванию их ребенка. В чисто психотерапевтических целях при консультировании следует, вероятно, стараться объяснить происшедшее как некую генетическую или биологическую случайность; такое объяснение достаточно приемлемо для родителей, так как удовлетворяет их потребность иметь какую-то правдоподобную причину.

Необходимо осторожно пользоваться словами «генетический» и «наследственный». Мысль о наследственном заболевании нередко воспринимается людьми как некое тяготеющее над семьей «проклятие», что может привести к взаимным нелепым обвинениям мужа и жены и их близких. Если необходимо или желательно обследовать родственников пациентов, то не следует делать этого без со-

гласия последних, так как очень часто они предпочитают предварительно сами поговорить со своими родственниками.

Представляется разумным (за исключением тех случаев, когда это очевидно самим пациентам или почему-либо необходимо) не указывать, через которого из родителей могло передаться данное заболевание, так как это может привести к конфликту между супругами. По этим же причинам, давая объяснения случившемуся, мы предпочитаем говорить о возрасте родителей, а не о возрасте матери.

Наш опыт показывает, что если людям, обратившимся в консультацию в случае рождения у них ребенка с аномалией, обусловленной рецессивным геном, объяснить, что у всех у нас имеются вредные рецессивные гены, что число таких генов чрезвычайно велико и что поэтому наличие одновременно у мужа и жены одного и того же вредного гена следует рассматривать просто как чрезвычайно несчастливое стечение обстоятельств, то они обычно охотно принимают такое объяснение. Сущность хромосомных аномалий пациент лучше понимает, если ему показывают фотографии хромосом и наглядно объясняют, что с ними произошло. Это особенно важно в случае транслокаций.

ПР
БОЛЕЕ СЛ
ПРИ КО
В СЛУЧАЯХ АНО
АУТОСОМНЫМИ
С НЕПОСТОЯНН

В гл. IV были рассм
касался брака между
партнером, гомозиготн
второй пример — это
пораженного ребенка,
нах родителей, а затем
Здесь мы рассмотре
стрируют более сложны
Начнем со случаев,
консультацию, имеет п
предка. Во второй груп
ший волнение в семье,
рашающегося в консул
жительно гетерозиготн

РОДОСЛОВНЫЕ, В КОТО
ТЕТЕРОЗ

В обеих родословных
III₁ был гетерозиготным
жена бабушка, а во второ
жен быть I₁ или I₂, та
В том и другом сл
вероятность того, что
риск возникновения за
дует из гл. IV, а priori
пораженный ребенок г
ся гетерозиготным нос
ность того, что II₁ гом

ПРИЛОЖЕНИЕ I

БОЛЕЕ СЛОЖНЫЕ СИТУАЦИИ ПРИ КОНСУЛЬТИРОВАНИИ В СЛУЧАЯХ АНОМАЛИЙ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ АУТОСОМНЫМИ ДОМИНАНТНЫМИ ГЕНАМИ С НЕПОСТОЯННОЙ ПЕНЕТРАНТНОСТЬЮ

В гл. IV были рассмотрены два примера; один из них касался брака между гетерозиготным индивидуумом и партнером, гомозиготным по нормальному аллелю, а второй пример — это спорадический случай рождения пораженного ребенка, когда возникает вопрос о генотипах родителей, а затем о риске для будущих детей.

Здесь мы рассмотрим родословные, которые иллюстрируют более сложные ситуации.

Начнем со случаев, когда пациент, обратившийся в консультацию, имеет предположительно гетерозиготного предка. Во второй группе родословных случай, вызвавший волнение в семье, является спорадическим, и у обращающегося в консультацию пациента нет предположительно гетерозиготного предка.

РОДОСЛОВНЫЕ, В КОТОРЫХ БЫЛ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ГЕТЕРОЗИГОТНЫЙ ПРЕДОК

В обеих родословных, изображенных на схеме 34, у III_1 был гетерозиготный предок: в первом случае поражена бабушка, а во втором гетерозиготным носителем должен быть I_1 или I_2 , так как поражены II_2 и II_3 .

В том и другом случае III_1 хочет выяснить, какова вероятность того, что он является носителем, и каков риск возникновения заболевания у его ребенка. Как следует из гл. IV, априорная вероятность того, что II_1 (непораженный ребенок гетерозиготного родителя) является гетерозиготным носителем, равна $\frac{1-K}{2-K}$, а вероятность того, что II_1 гомозиготен по нормальному аллелю

$-\frac{1}{2-K}$. Напомним, что K — пенетрантность. Таким образом, мы можем записать:

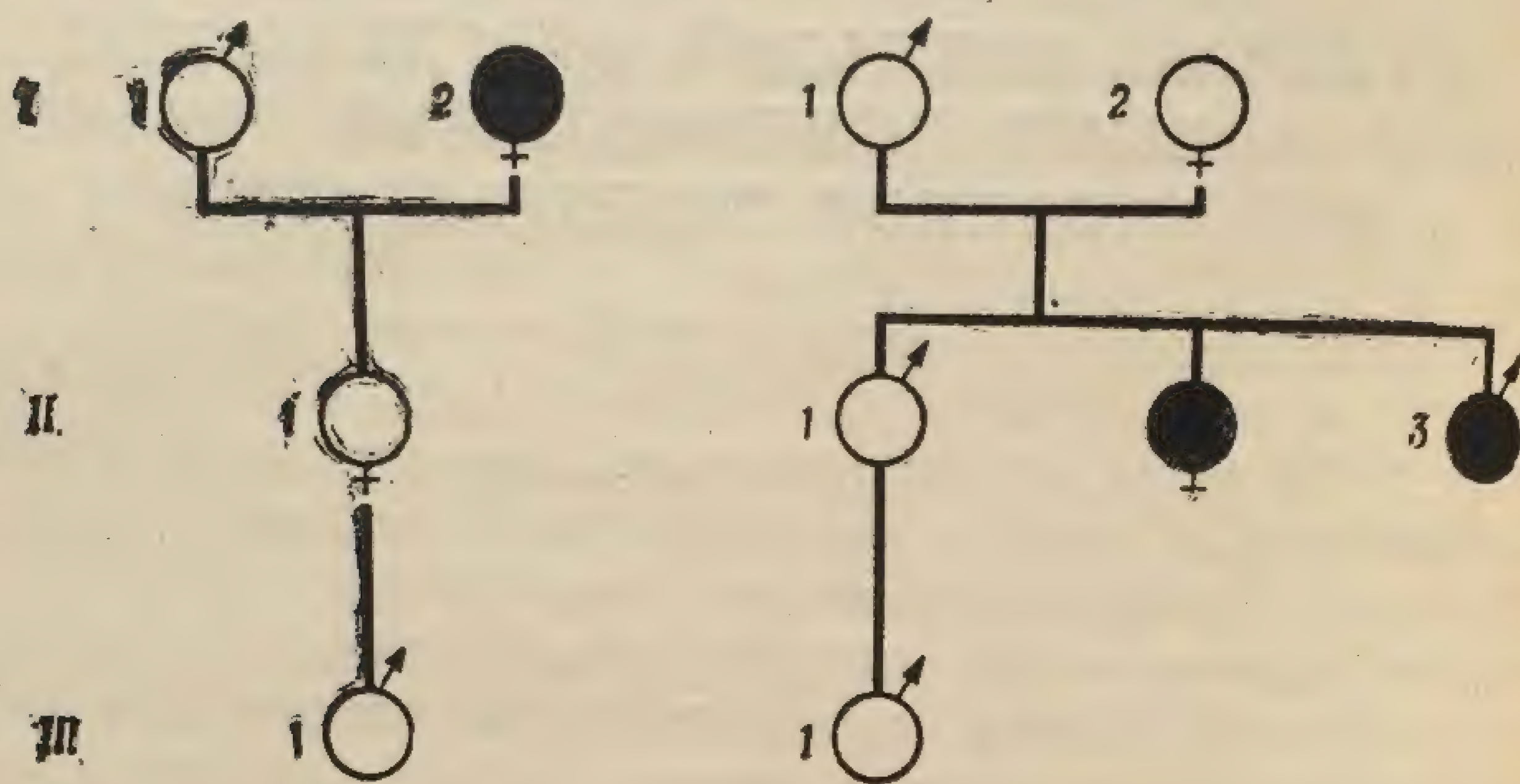


Схема 34.

$P(A)$, вероятность того, что II_1 гетерозигота, равна $\left(\frac{1-K}{2-K}\right)$;

а) что если II_1 гетерозигота, то III_1 будет непораженной гетерозиготой, равна $\frac{1}{2}(1-K)$.

Отсюда $P(A)a = \left(\frac{1-K}{2-K}\right)\frac{1}{2}(1-K)$.

$P(B)$, вероятность того, что II_1 гетерозигота, равна $\left(\frac{1-K}{2-K}\right)$;

б) что если II_1 гетерозигота, то III_1 гомозиготен по нормальному аллелю, равна $\frac{1}{2}$.

Отсюда $P(B)b = \left(\frac{1-K}{2-K}\right)\frac{1}{2}$.

$P(C)$, вероятность того, что II_1 гомозигота по нормальному аллелю, равна $\left(\frac{1}{2-K}\right)$;

с) что если II_1 гомозигота, то III_1 гомозиготен по нормальному аллелю, равна $(1-2\mu K) \approx 1$ (см. гл. IV).

Отсюда $P(C)c = \left(\frac{1}{2-K}\right)$.

Поэтому вероятность то
ны, равна

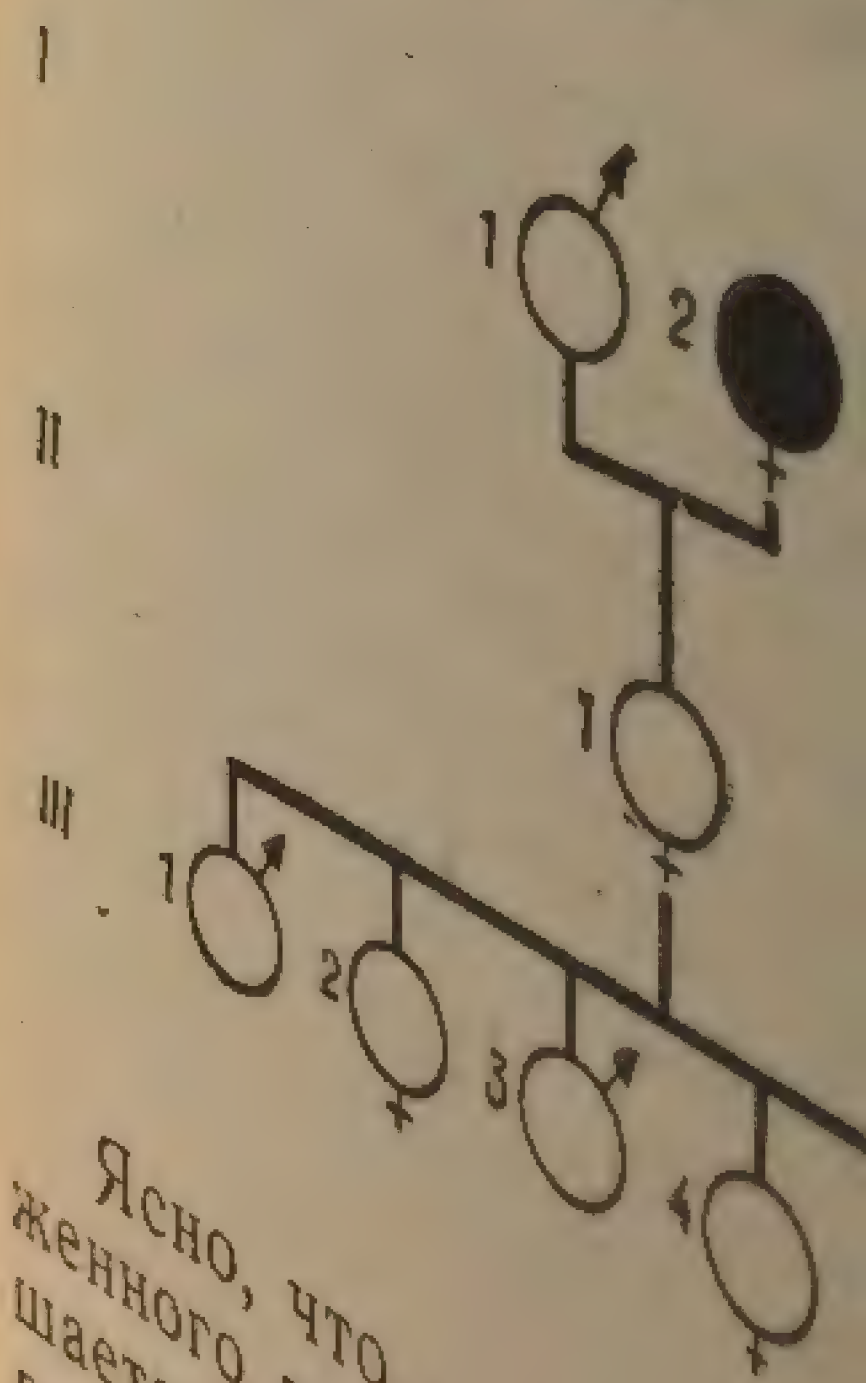
$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} = \frac{\left(\frac{1-K}{2-K}\right)\frac{1}{2}(1-K)}{\left(\frac{1-K}{2-K}\right)\frac{1}{2}(1-K) + \left(\frac{1-K}{2-K}\right)\frac{1}{2} + \left(\frac{1}{2-K}\right)}$$

$$= \frac{\left(\frac{1-K}{2-K}\right)\frac{1}{2}(1-K)}{(1-K)^2} = \frac{1-K}{2-K}$$

а если $K = \frac{8}{10}$, то веро
носителем, равна $\frac{1}{56}$.

Поэтому вероятность
будет поражен, равна $\frac{1}{2}$

РОДОСЛОВНЫЕ, В КОТОРЫХ
ГЕТЕРОЗИГОТНЫЙ ПАРА
ОБРАТИВШЕГОСЯ В КО
Рассмотрим схему 35.
пораженных детей, и он (и
следующего ребенка.



Ясно, что с рождением
женного ребенка вероятно
шается; в свою очередь ум
розиготности каждого из

Поэтому вероятность того, что II_1 и III_1 оба гетерозиготны, равна

$$\begin{aligned} & \frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} = \\ & \frac{\left(\frac{1-K}{2-K}\right) \frac{1}{2} (1-K)}{\left(\frac{1-K}{2-K}\right) \frac{1}{2} (1-K) + \left(\frac{1-K}{2-K}\right) \frac{1}{2} + \left(\frac{1}{2-K}\right)} = \\ & \frac{(1-K)^2}{(1-K)(2-K) + 2} \end{aligned}$$

а если $K = \frac{8}{10}$, то вероятность того, что III_1 является носителем, равна $\frac{1}{56}$.

Поэтому вероятность того, что первый ребенок III_1 будет поражен, равна $\frac{1}{2} K \left(\frac{1}{56}\right) = \frac{1}{140}$.

РОДОСЛОВНЫЕ, В КОТОРЫХ БЫЛ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ГЕТЕРОЗИГОТНЫЙ ПРЕДОК, А ВСЕ ДЕТИ ЛИЦА, ОБРАТИВШЕГОСЯ В КОНСУЛЬТАЦИЮ, НЕ ПОРАЖЕНЫ

Рассмотрим схему 35. У II_1 родились несколько непораженных детей, и он (или она) хочет знать риск для следующего ребенка.

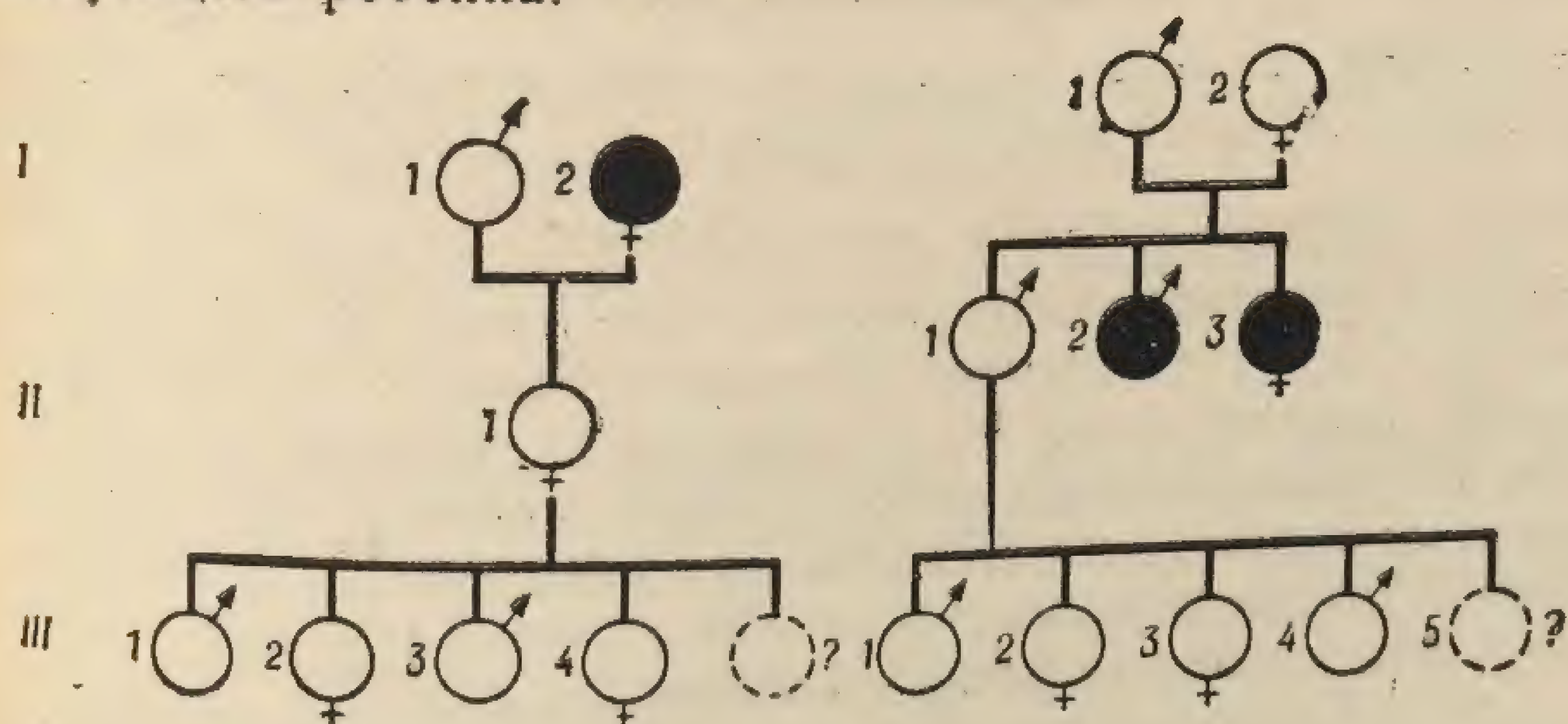


Схема 35.

Ясно, что с рождением каждого следующего непораженного ребенка вероятность гетерозиготности II_1 уменьшается; в свою очередь уменьшается и вероятность гетерозиготности каждого из этих детей.

$P(A)$, вероятность того, что II_1 гетерозигота, равна $\left(\frac{1-K}{2-K}\right)$;

а) что, будучи гетерозиготой, II_1 может иметь четырех непораженных детей, равна $\left(1 - \frac{1}{2} K\right)^4$ (см. гл. IV).

Отсюда $P(A) a = \left(\frac{1-K}{2-K}\right) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^4$.

$P(B)$, вероятность того, что II_1 гомозигота, равна $\left(\frac{1}{2-K}\right)$;

б) что, будучи гомозиготой, II_1 может иметь четырех непораженных детей, равна $(1-2\mu K)^4 \approx 1$.

Отсюда $P(B) b = \left(\frac{1}{2-K}\right)$.

Поэтому апостериорная вероятность того, что II_1 гетерозигота, равна

$$\frac{\left(\frac{1-K}{2-K}\right) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^4}{\left(\frac{1-K}{2-K}\right) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^4 + \left(\frac{1}{2-K}\right)} = \frac{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^4}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^4 + 1}.$$

Если $K = \frac{8}{10}$, то вероятность эта будет равна $\frac{1}{40}$. Мы не можем, однако, сказать, что вероятность для любого из этих потомков иметь пораженного ребенка будет равна $\frac{1}{80}$. Для того чтобы это установить, мы должны подсчитать апостериорные вероятности того, что II_1 гетерозигота, или гомозигота, игнорируя одного из четверых детей, скажем, того, кто обращается за советом (III_1). Эти величины можно затем использовать в качестве априорных вероятностей того, что индивидуум, обращающийся за советом, является либо носителем, либо гомозиготным по нормальному аллелю.

$P(A)$, вероятность того, что II_1 гетерозигота, причем имеет трех непораженных детей, равна

$$\frac{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3 + 1};$$

а) что если поражен

Отсюда P

$P(B)$, вероятность

(1 -

б) что если мозигот

Отсюда P

$P(C)$, вероятность

(1 -

с) что если мозигот

Отсюда P

Поэтому конечная непораженным гетеро

$\frac{P(A) a + P(B) b + P(C) c}{P(A) a + P(B) b + P(C) c}$

Риск для первого ре величину, умноженну

1/15 Зак. 202

а) что если II_1 гетерозигота, то III_1 будет непораженным гетерозиготным, равна $\frac{1}{2}(1-K)$.

$$\text{Отсюда } P(A)a = \frac{\frac{1}{2}(1-K)^2 \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3 + 1}.$$

$P(B)$, вероятность того, что II_1 гетерозигота, равна

$$\frac{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3 + 1};$$

б) что если II_1 гетерозигота, то III_1 будет гомозиготным, равна $\frac{1}{2}$.

$$\text{Отсюда } P(B)b = \frac{\frac{1}{2}(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3 + 1}.$$

$P(C)$, вероятность того, что II_1 гомозигота, равна

$$\frac{1}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3 + 1};$$

с) что если II_1 гомозигота, то III_1 будет гомозиготным, равна 1.

$$\text{Отсюда } P(C)c = \frac{1}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3 + 1}.$$

Поэтому конечная вероятность того, что III_1 является непораженным гетерозиготным, равна

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} = \frac{1}{2} \frac{(1-K)^2 \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^4 + 1}.$$

Риск для первого ребенка III_1 представляет собой эту величину, умноженную на $\frac{1}{2}K$.

Ясно, что величины этих рисков очень малы, а для более отдаленных потомков гетерозиготного индивидуума, очевидно, еще меньше. Можно, однако, отметить, что вероятность гетерозиготности непораженного сибса II_1 , которая не зависит от заболевания его потомства, просто равна $\left(\frac{1-K}{2-K}\right)$.

РОДОСЛОВНЫЕ, ДЛЯ КОТОРЫХ ВЕЛИЧИНУ РИСКА
ОПРЕДЕЛЯЮТ НА ОСНОВЕ ПОЯВЛЕНИЯ
СПОРАДИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В гл. IV мы рассмотрели только простые случаи, например, каков риск для следующего сибса при спорадическом случае рождения пораженного ребенка. Здесь мы приведем некоторые более сложные ситуации.

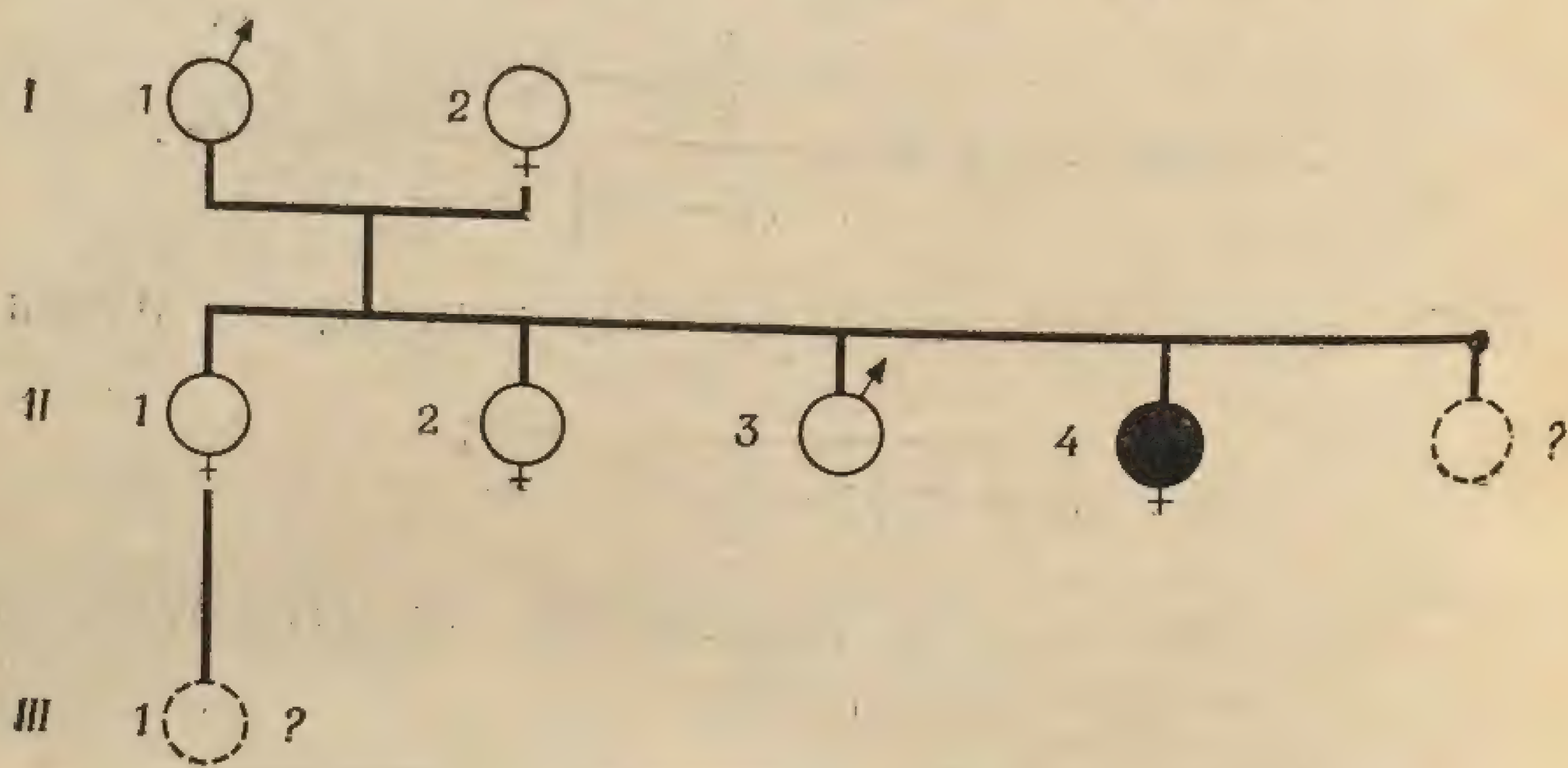


Схема 36.

В родословной, изображенной на схеме 36, рождение пораженной девочки (II_4) является спорадическим случаем. Может возникнуть необходимость оценить риск для следующего сибса или вероятность того, что, например, II_1 является гетерозиготным носителем. Надо установить вероятность того, что I_1 или I_2 являются носителями.

$P(A)$, вероятность того, что I_1 или I_2 являются непораженными гетерозиготными носителями, равна $4pq(1-K)$;

а) что, если один из
ребенок будет
б) что, если один из
у него может бы
тей, равна $(1 -$

Отсюда: $a = (a_1 \times a_2)$

$$P(A)a = 4pq(1-K)$$

$P(B)$, вероятность того, что
ны по нормальному а
б) что, если оба род
мальному аллелю
ным, равна $2\mu K$,
б) что другие дет
 ≈ 1 , так что $b =$
Отсюда $P(B)b = 2\mu$
это выражение можн
да вероятность того,
ны, равна

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{4pq(1-K)}{4pq(1-K) + 2\mu}$$

$$= \frac{(1-K)\left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3}{(1-K)\left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3 + s}$$

Следует отметить, что частот
зигот в популяции равна $2pq(1-K)$
что из двух партнеров (при случа
дет гетерозиготным, равна
 $+2pq(1-K) = 4pq(1-K)$
законе Харди-Вейнберга, спра
новорожденных, есть, однако, во
эти величины применимы к по
так как частота непоражен
подвержены отбору, так

a_1) что, если один из родителей гетерозиготен, ребенок будет поражен, равна $\frac{1}{2} K$;

a_2) что, если один из родителей гетерозиготен, у него может быть трое непораженных детей, равна $\left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3$.

Отсюда: $a = (a_1 \times a_2) = \frac{1}{2} K \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3$ и

$$P(A) a = 4pq(1 - K) \left(\frac{1}{2} K\right) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3.$$

$P(B)$, вероятность того, что оба родителя гомозиготны по нормальному аллелю, равна $1 - 4pq \approx 1$;

b_1) что, если оба родителя гомозиготны по нормальному аллелю, II_4 может быть пораженным, равна $2\mu K$;

b_2) что другие дети будут непораженными, ≈ 1 , так что $b = b_1 \times b_2 = 2\mu K$.

Отсюда $P(B) b = 2\mu K$, а так как $\mu = spq$, то это выражение можно записать: $2spqK$. Отсюда вероятность того, что I_1 или I_2 гетерозиготны, равна

$$\begin{aligned} \frac{P(A) a}{P(A) a + P(B) b} &= \frac{4pq(1 - K) \left(\frac{1}{2} K\right) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3}{4pq(1 - K) \left(\frac{1}{2} K\right) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3 + 2spqK} = \\ &= \frac{(1 - K) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3}{(1 - K) \left(1 - \frac{1}{2} K\right)^3 + s}. \end{aligned}$$

Следует отметить, что частота непораженных гетерозигот в популяции равна $2pq(1 - K)$, а вероятность того, что из двух партнеров (при случайном выборе) один будет гетерозиготным, равна поэтому $2pq(1 - K) + 2pq(1 - K) = 4pq(1 - K)$. Эти величины основаны на законе Харди—Вейнберга, справедливого для популяции новорожденных; есть, однако, все основания считать, что эти величины применимы к популяции любого возраста, так как частота непораженных гетерозигот, которые не подвержены отбору, такая же, как в популяции новорож-

денных. Кроме того, следует учитывать частоту браков между гомозиготами, т. е. вероятность того, что ни один из родителей не будет ни нормальной, ни пораженной гетерозиготой. Поэтому ее можно принять равной приблизительно $1 - 4pq$.

Если требуется узнать вероятность гетерозиготности II_1 , то необходимо рассчитать новую апостериорную вероятность, что родители являются гетерозиготами без учета II_1 . Используя эту величину, затем можно подсчитать вероятность гетерозиготности II_1 , а именно:

$P(A)$, вероятность того, что I_1 или I_2 гетерозиготны на основании рождения одного пораженного и двух непораженных детей, равна

$$\frac{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s};$$

а) что если I_1 или I_2 гетерозиготны, то II_1 будет непораженной гетерозиготой, равна $\frac{1}{2}(1-K)$.

$$\text{Отсюда } P(A)a = \frac{\frac{1}{2}(1-K)^2 \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s}.$$

$P(B)$, вероятность того, что I_1 или I_2 гетерозиготны,

$$\text{равна } \frac{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s};$$

б) что если I_1 или I_2 гетерозиготны, то II_1 будет гомозиготой, равна $\frac{1}{2}$.

$$\text{Отсюда } P(B)b = \frac{\frac{1}{2}(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s}.$$

$P(C)$, вероятность того, что I_1 или I_2 оба гомозиготны, равна

$$\frac{s}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s};$$

с) что если I_1 и I_2 гомозиготны, \approx
Отсюда $P(C)c =$

Поэтому финальная вер-
зиготна, равна

$$\begin{aligned} & \frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} \\ & \frac{\frac{1}{2}(1-K)^2 \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2}{\frac{1}{2}(1-K)^2 \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + \frac{1}{2}(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s} \\ & = \frac{\frac{1}{2}(1-K)^2 \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2}{(1-K) \left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s} \end{aligned}$$

ВЕЛИЧИНА РИСКА ДЛЯ С
В СПОРАДИ

Рассмотрим родословн-
где дяди или тетки пора-
ческом характере пора-
того, что они являются г-
соответственно величину

Ясно, что решение воп-
го, не являются ли I_1 и I_2
ря, мы должны установи-
гетерозиготности I_1 или I_2
Можно предложить
тому, что III_1 поражен:
1. I_1 или I_2 был гетер-
сыну II_2 , который, не бу-
редь передал ген своей д-
ражение.

$$P(A) = 4pq(1-K);$$

а) (II_2 не пор-

с) что если I_1 и I_2 гомозиготны, то II_1 тоже гомозиготна, ≈ 1 .

$$\text{Отсюда } P(C)c = \frac{s}{(1-K)\left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s}.$$

Поэтому финальная вероятность того, что II_1 гетерозиготна, равна

$$\begin{aligned} \frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} &= \\ &= \frac{\frac{1}{2}(1-K)^2\left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2}{\frac{1}{2}(1-K)^2\left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + \frac{1}{2}(1-K)\left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2 + s} = \\ &= \frac{\frac{1}{2}(1-K)^2\left(1 - \frac{1}{2}K\right)^2}{(1-K)\left(1 - \frac{1}{2}K\right)^3 + s}. \end{aligned}$$

ВЕЛИЧИНА РИСКА ДЛЯ СИБСА ОДНОГО ИЗ РОДИТЕЛЕЙ В СПОРАДИЧЕСКОМ СЛУЧАЕ

Рассмотрим родословную, изображенную на схеме 37, где дяди или тетки пораженного мальчика при спорадическом характере поражения хотят узнать вероятность того, что они являются гетерозиготными носителями, и соответственно величину риска для их потомства.

Ясно, что решение вопроса сводится к выяснению того, не являются ли I_1 и I_2 гетерозиготными. Иначе говоря, мы должны установить апостериорную вероятность гетерозиготности I_1 или I_2 , игнорируя II_3 .

Можно предложить четыре возможных объяснения тому, что III_1 поражен:

1. I_1 или I_2 был гетерозиготой и передал ген своему сыну II_2 , который, не будучи пораженным, в свою очередь передал ген своей дочери III_1 , что и вызвало ее поражение.

$$P(A) = 4pq(1-K);$$

$$a_1) (II_2 \text{ не поражен}) = \frac{1}{2}(1-K);$$

$$a_2) (III_1 \text{ поражена}) = \frac{1}{2} K.$$

$$\text{Отсюда } a = (a_1 \times a_2) = \frac{1}{4} K (1 - K) \text{ и}$$

$$P(A) a = pqK (1 - K)^2.$$

2. Что I_1 и I_2 оба были гомозиготами, а их сын II_2 получил новую мутацию, но не был поражен и передал эту

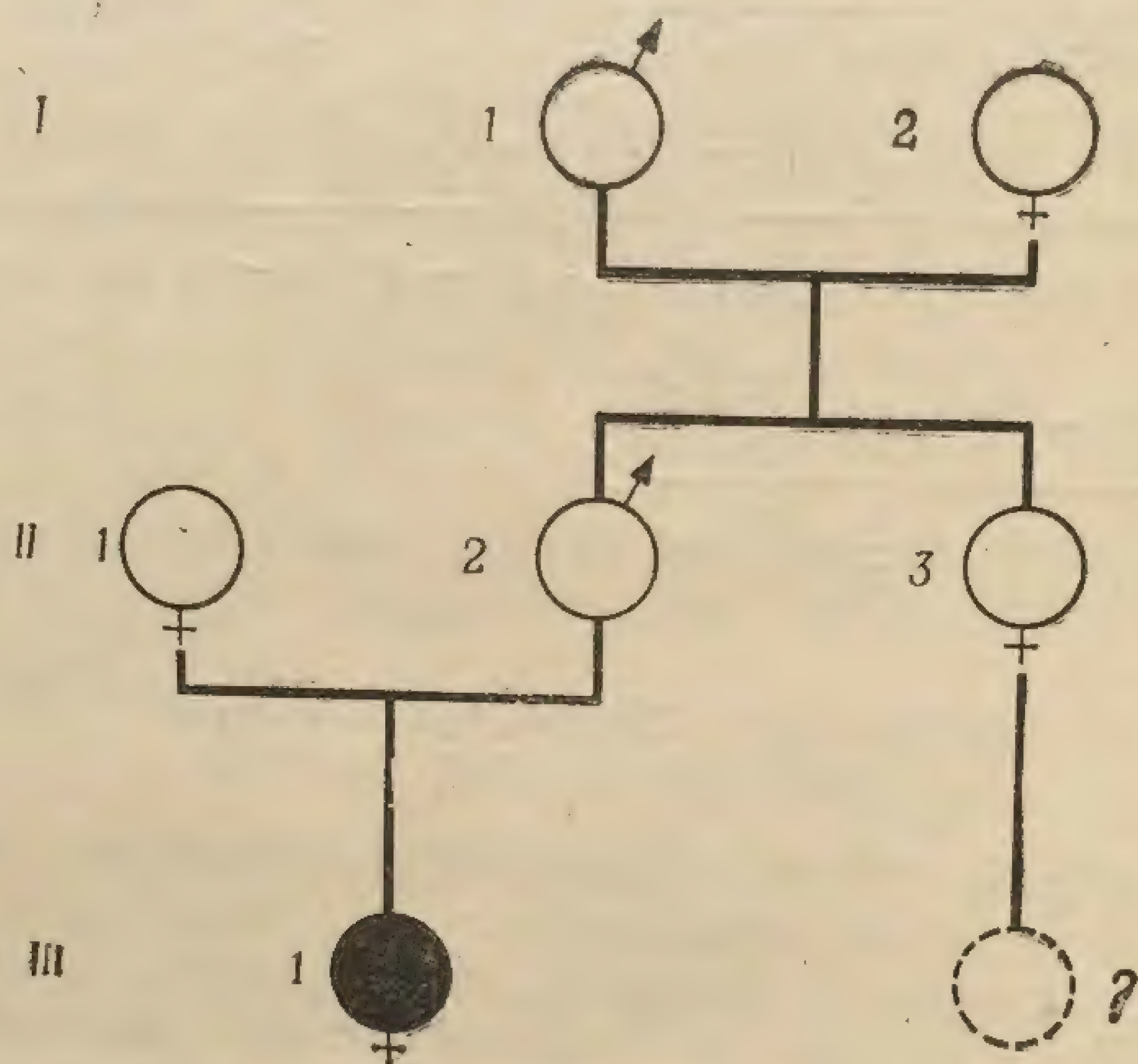


Схема 37.

мутацию своей дочери III_1 , которая и оказалась пораженной.

$$P(B) \approx 1;$$

$$b_1) = 2\mu (1 - K);$$

$$b_2) = \frac{1}{2} K.$$

$$\text{Отсюда } b = (b_1 \times b_2) = \mu K (1 - K) = spqK (1 - K) \text{ и}$$

$$P(B) b = spqK (1 - K).$$

3. Что I_1 , I_2 и II_2 все гомозиготны по нормальному аллелю, а II_1 — непораженная гетерозигота.

$$P(C) = 2\mu(1-K);$$

$$d) = \frac{1}{2} K.$$

$$\text{Отсюда } P(C) c =$$

4. Что I_1 , I_2 , II_1 и II_2 имеют аллелю, а III_1 получила

$$P(D) \approx 1.$$

$$d) = 2\mu K = 2spqK$$

$$\text{Отсюда } P(D) d =$$

Поэтому апостериорная вероятность пораженной гетерозиготы

$$P(A) a$$

$$P(A) a + P(B) b + P(C) c$$

$$= \frac{pqK(1-K)^2 + spqK(1-K)}{(1-K)^2 + (1-K)(2-K) + s(3-K)}$$

$$= \frac{pqK(1-K)^2}{(1-K)^2 + (1-K)(2-K) + s(3-K)}$$

$$\text{Если } K = \frac{8}{10}, \text{ а } s = \frac{3}{4}$$

то значение вышеприведенного

Теперь мы должны рассмотреть возможность того, что II_1 является гетерозиготой

$$\left(\frac{1}{39}\right) \left(\frac{1}{2}\right)$$

$$\left(\frac{1}{39}\right) \left(\frac{1}{2}\right)$$

$$P(C) = 2pq(1 - K);$$

$$c) = \frac{1}{2} K.$$

Отсюда $P(C) c = pqK(1 - K)$.

4. Что I_1 , I_2 , II_1 и II_2 все гомозиготны по нормальному аллелю, а III_1 получила новую мутацию.

$$P(D) \approx 1.$$

$$d) = 2\mu K = 2spqK.$$

Отсюда $P(D) d = 2spqK$.

Поэтому апостериорная вероятность того, что I_1 или I_2 был пораженной гетерозиготой, равна

$$\begin{aligned} & \frac{P(A) a}{P(A) a + P(B) b + P(C) c + P(D) d} = \\ & = \frac{pqK(1 - K)^2}{pqK(1 - K)^2 + spqK(1 - K) + pqK(1 - K) + 2spqK} = \\ & = \frac{(1 - K)^2}{(1 - K)(2 - K) + s(3 - K)}. \end{aligned}$$

Если $K = \frac{8}{10}$, а $s = \frac{3}{4}$, тогда $s' = sK = \frac{6}{10}$, а величина вышеприведенного выражения будет $\frac{1}{39}$.

Теперь мы должны вычислить вероятность того, что II_3 является гетерозиготным носителем. Она равна

$$\frac{\left(\frac{1}{39}\right)\left(\frac{1}{2}\right)(1 - K)}{\left(\frac{1}{39}\right)\left(\frac{1}{2}\right)(1 - K) + \frac{38}{39}} = \frac{1}{386}.$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ОЦЕНКА ПЕНЕТРАНТНОСТИ

Мы определяем *пенетрантность* как долю индивидуумов определенного генотипа, у которых данный признак проявляется. Пенетрантность имеет значение почти исключительно в случаях аутосомных доминантных признаков, но, к сожалению, часто не удается правильно оценить эту величину. Нет никаких сомнений в том, что доля гетерозиготных индивидуумов, у которых данный ген проявляется, широко варьирует в разных семьях.

Некоторое представление о пенетрантности можно получить на основании анализа родословной (или родословных), причем самый простой метод состоит в выявлении в родословной всех пораженных индивидуумов, имевших детей. Тогда, исходя из того, что в родословную включены все потомки пораженных родителей независимо от того, поражены эти потомки или нет, пенетрантность можно оценить как долю пораженных потомков, деленную на половину общего числа потомков. Таким образом, пенетрантность — это наблюдаемое число пораженных, деленное на ожидаемое число пораженных. Пенетрантность считается полной, когда поражена половина потомства. Когда оценка пенетрантности производится по родословной той или иной семьи, в состав которой входит обратившийся за советом, причем последний поражен, следует исключить из расчетов его (или ее) братьев и сестер; если поражен хотя бы один из детей, то из расчетов исключаются братья и сестры пораженного; если же ни среди его (или ее) братьев и сестер, ни среди детей нет пораженных, то исключается ближайший пораженный родственник. Смысл состоит в том, что-

бы исключить такую группу sibсов, в составе которой обязательно имеется хотя бы один пораженный.

Следует отказаться от предлагаемых иногда методов оценки пенетрантности путем отбора семей одновременно по двум принципам: 1) наличию пораженного родителя и 2) наличию хотя бы одного пораженного среди братьев и сестер. Правда, такую выборку можно скорректировать; однако простое исключение из расчета одного пораженного из числа братьев и сестер здесь недостаточно; такая поправка приведет к ошибочному заключению; это легко показать, применив данный метод к родословным, где имеется признак со 100%-ной пенетрантностью.

Предлагаемый нами метод может показаться на первый взгляд расточительным, так как мы пренебрегаем многочисленными данными по таким случаям, когда непораженный родитель должен быть гетерозиготным, даже если его дети здоровы, поскольку среди его более отдаленных потомков имеются пораженные. Однако эти данные действительно не следует использовать, так как родитель может быть гетерозиготным и непораженным и не иметь пораженных детей или других потомков; при таком характере расщепления гетерозиготный родитель не будет выявлен, и тогда общая оценка пенетрантности окажется ошибочной.

Лишь в очень редких случаях мы располагаем данными по близнецам, которые можно было бы использовать при оценке пенетрантности. Теоретически, если ген имеет полную пенетрантность, все пары монозиготных близнецов должны быть либо пораженными, либо здоровыми. Если же ген не полностью пенетрантен, то доля монозиготных близнецов, среди которых только один поражен, от общего числа пар, в которых поражены один или оба близнеца, и будет величиной пенетрантности. Возможно, однако, что пара монозиготных близнецов (при том, что они оба гетерозиготны) окажется непораженной, и, что более важно, специально подобранные данные в публикациях о конкордантности близнецов по тому или иному заболеванию затрудняют получение достаточной непредвзятой информации.

Примечание редактора

В этом приложении рассматривается метод определения пенетрантности признака в гетерозиготном состоянии, основанный на обработке данных по потомкам в тех семьях, где у одного из родителей проявляется изучаемый признак, т. е. один из родителей заведомо гетерозиготен. Браки типа $Aa \times aa$ дают расщепление $1Aa : 1aa$, что в случае 100%-ной пенетрантности означает появление 50% больных и 50% здоровых детей; при неполной пенетрантности дети Aa будут по-прежнему составлять 50%, но процент больных будет ниже, что и дает возможность определить пенетрантность по указанному в этом приложении методу. Для того чтобы осуществилось теоретически ожидаемое расщепление $1Aa : 1aa$, необходимо соблюдение двух условий: 1) число семей, в которых поражен один из родителей, должно быть достаточно большим; 2) выборка должна быть случайной. Рассмотрим второе условие, взяв для большей наглядности какое-либо заболевание, например ретинобластому. Для того чтобы больной ретинобластомой дожил до зрелого возраста и имел семью, его надо оперировать в начале заболевания, т. е. обычно в детском возрасте. После этой операции он теряет зрение на один или оба глаза, но у него нет основания обращаться к врачу по поводу этого заболевания. Предположим, что в некоторой популяции имеется какое-то число индивидуумов, у которых в детстве была удалена ретинобластома, и что они имеют семьи. Если учесть всех детей в таких семьях, то при достаточном числе наблюдений следует ожидать расщепления $1Aa : 1aa$. Однако для такого учета надо провести полное медицинское обследование всей этой популяции, что даст случайную выборку. Как правило, мы располагаем не результатом такого обследования, а материалами, касающимися тех, кто сам обратился за медицинской консультацией. Что заставило этих практически здоровых людей прийти в поликлинику? Обычная причина — рождение больного ребенка. Тогда, если включить в расчет детей таких индивидуумов, то отношение $1Aa : 1aa$ не будет соблюдаться; число гетерозигот среди детей будет выше 50%, так как окажутся неучтенными дети гете-

розигот из семей, где
выборка не будет сл
случайную выборку
ни имеется достаточ
опросить обративших
больных родственник
будет случайной, так
больными детьми, но
эта выборка, которая
тившихся за консуль
для определения пене

Предположим так
операцию по поводу
братьев и сестер. Зд
основания обращать
его заболевание нас
бе своих детей, нали
у больного двоюрод
больной ребенок; эт
собственных детей,
тацию. В этом слу
ной именно за счет
стры). Поэтому, соб
ственников, следует
ника, так как эта с

Приведем друго
доминантное забол
Допустим, что в
которого болен оте
го пациента и его
расчета. В выборк
родственников отп

Таков общий
ки из семей, прои
определения прои
на в гетерозиготн

розигот из семей, где не было ни одного больного. Такая выборка не будет случайной. Каким образом получить случайную выборку по ретинобластоме, если в популяции имеется достаточное число оперированных? Надо опросить обратившихся в консультацию и выявить их больных родственников, имеющих семьи. Такая выборка будет случайной, так как в нее войдут не только семьи с больными детьми, но и семьи со здоровыми детьми. Вот эта выборка, которая не включает семьи больных, обратившихся за консультацией, и может быть использована для определения пенетрантности.

Предположим такую ситуацию. Больной, перенесший операцию по поводу ретинобластомы, имеет здоровых братьев и сестер. Здоровы также и его дети. У него нет основания обращаться в консультацию. Он не знает, что его заболевание наследственно и не беспокоится о судьбе своих детей, наличных или предполагаемых. Но вдруг у больного двоюродного брата или сестры рождается больной ребенок; это вызывает беспокойство за судьбу собственных детей, побуждающее обратиться в консультацию. В этом случае выборка перестает быть случайной именно за счет семьи двоюродного брата (или сестры). Поэтому, собирая и обрабатывая сведения о родственниках, следует исключать семью больного родственника, так как эта семья зависит число больных детей.

Приведем другой пример — глаукому взрослых. Это доминантное заболевание с неполной пенетрантностью. Допустим, что в консультацию обращается пациент, у которого болен отец, но еще нет собственных детей. Этого пациента и его братьев и сестер надо исключить из расчета. В выборку следует включать детей от больных родственников отца.

Таков общий принцип построения случайной выборки из семей, происходящих от больных гетерозигот, для определения процента пенетрантности доминантного гена в гетерозиготном состоянии.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

НЕКОТОРЫЕ ТРУДНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ РИСКА В СЛУЧАЕ Х-СЦЕПЛЕННЫХ ПРИЗНАКОВ

1. В первой части рассматриваются трудности, связанные с выбором правильной априорной вероятности гетерозиготности женщины в спорадическом случае рождения у нее пораженного сына или дочери, которая может быть мутантной гетерозиготой (речь идет о нелетальном Х-сцепленном признаке).

2. Во второй части приведены примеры сложных ситуаций, при которых используются как априорные вероятности, так и условные вероятности, основанные на наличии непораженных братьев и сыновей у женщины в спорадическом случае рождения у нее пораженного сына.

3. В третьей части рассмотрены примеры, в которых при консультировании приходится главным образом решать вопрос о том, является ли женщина, имеющая двух и более пораженных сыновей, мутантной или сегрегантной гетерозиготой.

4. Последняя часть посвящена ситуациям, при которых имеется возможность сочетать «биохимические» вероятности гетерозиготности (т. е. вероятности, основанные на биохимических данных) с материалами родословной.

1. АПРИОРНЫЕ ВЕРОЯТНОСТИ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ ЖЕНЩИНЫ, У КОТОРОЙ НЕТ НИ ПОРАЖЕННЫХ СИБСОВ, НИ ПОРАЖЕННЫХ РОДСТВЕННИКОВ С МАТЕРИНСКОЙ СТОРОНЫ

Как указано в гл. V, вероятность для любой женщины быть гетерозиготной по Х-сцепленному рецессивному гену равна $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$. Эта частота состоит из двух компо-

мент: величины 2μ , пре-
мутаций в Х-хромосоме
теля (величина эта пра-
вы $\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) - 2\mu =$
частоту генов, которые
гемизиготных предков
непораженных предко-
стороны, тем меньше в
реданной через гемизи-

В табл. 8 приведе-
женщин в последоват-
допущения, что женщ-
ции наугад (без спец-
томки женского пола
выходили замуж за

Вероятности для женщи-
предков мужского пола

Поколение	По- сегр
I	$\frac{6\mu}{s}$
II	$\frac{6\mu}{s}$
III	$\frac{6\mu}{s}$
IV	$\frac{6\mu}{s}$
V	$\frac{6\mu}{s}$
∞	$\frac{6\mu}{s}$

Из популяции
можно получить

нент: величины 2μ , представляющей собой частоту новых мутаций в X-хромосомах, полученных от каждого родителя (величина эта практически не меняется), и величины $\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) - 2\mu = \frac{6\mu}{s} - 4\mu$, представляющей собой частоту генов, которые перешли от гетерозиготных или гемизиготных предков. Чем больше у данной женщины непораженных предков мужского пола с материнской стороны, тем меньше вероятность получения мутации, переданной через гемизиготного мужчину.

В табл. 8 приведены вероятности гетерозиготности женщин в последовательном ряду поколений исходя из допущения, что женщина в поколении I взята из популяции наугад (без специального выбора) и что она и ее потомки женского пола в последовательном ряду поколений выходили замуж за непораженных мужчин.

Таблица 8

Вероятности для женщин, у которых есть ряд непораженных предков мужского пола, быть гетерозиготами по X-сцепленному рецессивному гену

Поколение	Популяционная частота женщин-гетерозигот (пораженных предков мужского пола нет)		
	сегрегантные	мутантные	все
I	$\frac{6\mu}{s} - 4\mu$	2μ	$\frac{6\mu}{s} - 2\mu$
II	$\frac{3\mu}{s} - \mu$	2μ	$\frac{3\mu}{s} + \mu$
III	$\frac{1,5\mu}{s} + 0,5\mu$	2μ	$\frac{1,5\mu}{s} + 2,5\mu$
IV	$\frac{0,75\mu}{s} + 1,25\mu$	2μ	$\frac{0,75\mu}{s} + 3,25\mu$
V	$\frac{0,375\mu}{s} + 1,625\mu$	2μ	$\frac{0,375\mu}{s} + 3,625\mu$
∞	$\approx 2\mu$	$= 2\mu$	$\approx 4\mu$

Из популяционных частот, приведенных в табл. 8, можно получить ряд априорных вероятностей того, что

женщина гетерозиготна, и того, является ли она мутантной или сегрегантной гетерозиготой. Это особенно важно в тех случаях, когда речь идет о женщине, у которой впервые в семье родился пораженный сын (или сыновья). Так мы получаем отправную точку при оценке риска гетерозиготности ее сестер.

Чем больше имеется данных о наличии значительного числа непораженных предков мужского пола у данной женщины, тем ниже соответствующая априорная вероятность ее гетерозиготности. Следует отметить, что эта вероятность резко снижается лишь при наличии непораженных предков мужского пола в нескольких ближайших поколениях; наличие же таких предков в более отдаленных поколениях сравнительно слабо влияет на величину этой вероятности. Будем исходить из оценки априорной вероятности гетерозиготности женщины, равной $\frac{3\mu}{s} + \mu$. Этой величиной можно пользоваться как априорной вероятностью для женщин, гетерозиготность которых предполагается, но не доказана. Величина $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$ может быть использована как вероятность гетерозиготности их матерей.

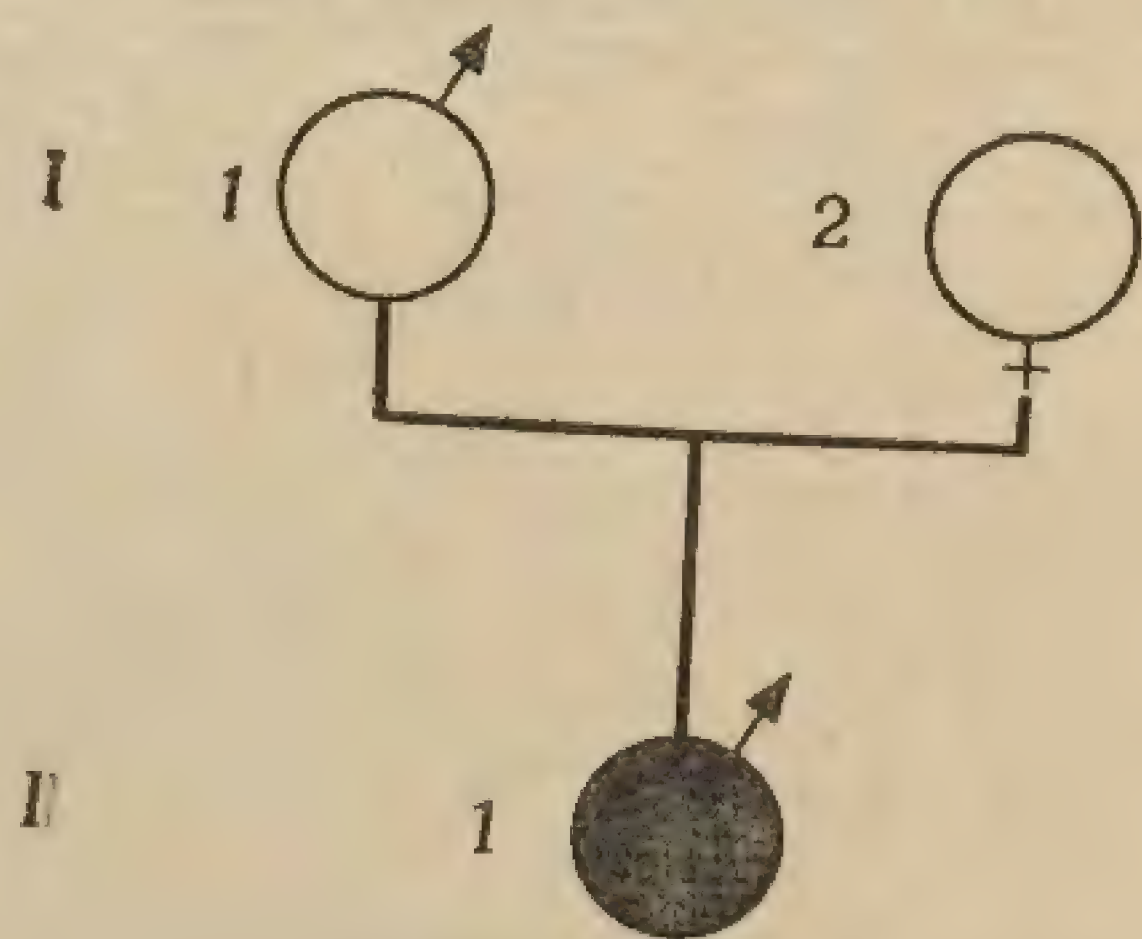


Схема 38.

Следует отметить, однако, что в каждом поколении, где заболевание является летальным ($s = 1$), вероятность гетерозиготности женщины будет равна 4μ .

Важность этой величины для расчета априорной вероятности гетерозиготности женщины иллюстрирует очень простой пример (схема 38).

... пораженный мальчик
в этой родословной мы мо-
жем быть гетерозиготным
... вероятности:

$$1) \frac{6\mu}{s} - 2\mu \text{ и } 2) \frac{0,375\mu}{s} + 3,$$

1) Используя априорную

$P(A)$, вероятность того

$$\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu \right);$$

а) что, будучи г

ген своему сы

Отсюда $P(A) a =$

$P(B)$, вероятность того

$$1 - \left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu \right) \approx$$

б) что, будучи

своему сыну

Отсюда $P(B) b =$

Таким образом, апосте-
риорности I_2 равна

$$\frac{P(A) a}{P(A) a + P(B) b} =$$

Если $s = \frac{1}{4}$, то эта вер

2) Используя априор

$P(A)$, вероятность то

$$\frac{0,375\mu}{s} + 3,625$$

а) что, будучи

ген свое

Отсю

II_1 — пораженный мальчик (спорадический случай). В этой родословной мы можем подсчитать вероятность для I_2 быть гетерозиготным носителем, используя две априорные вероятности:

1) $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$ и 2) $\frac{0,375\mu}{s} + 3,625\mu$.

1) Используя априорную вероятность $\frac{6\mu}{s} - 2\mu$.

$P(A)$, вероятность того, что I_2 гетерозиготна, равна $\left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right)$;

а) что, будучи гетерозиготной, она передала ген своему сыну II_1 , равна $\frac{1}{2}$.

Отсюда $P(A) a = \frac{1}{2} \left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) = \left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)$.

$P(B)$, вероятность того, что I_2 гомозиготна, равна

$1 - \left(\frac{6\mu}{s} - 2\mu\right) \approx 1$;

б) что, будучи гомозиготной, она передала своему сыну II_1 новую мутацию, равна μ .

Отсюда $P(B) b = \mu$.

Таким образом, апостериорная вероятность гетерозиготности I_2 равна

$$\frac{P(A) a}{P(A) a + P(B) b} = \frac{\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)}{\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right) + \mu} = \frac{\left(\frac{3}{s} - 1\right)}{\frac{3}{s}}.$$

Если $s = \frac{1}{4}$, то эта вероятность равна $\frac{11}{12}$.

2) Используя априорную вероятность $\frac{0,375\mu}{s} + 3,625\mu$.

$P(A)$, вероятность того, что I_2 гетерозиготна, равна $\frac{0,375\mu}{s} + 3,625\mu$;

а) что, будучи гетерозиготной, I_2 передала ген своему сыну II_1 , равна $\frac{1}{2}$.

Отсюда $P(A) a = \frac{1}{2} \left(\frac{0,375\mu}{s} + 3,625\mu\right)$.

$P(B)$, вероятность того, что I_2 гомозиготна по нормальному аллелю, равна $1 - \left(\frac{0,375\mu}{s} + 3,625\mu \right) \approx 1$;

b) что, будучи гомозиготной, I_2 передала новую мутацию своему сыну II_1 , равна μ .
Отсюда $P(B)b = \mu$.

Апостериорная вероятность гетерозиготности I_2 равна

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{\frac{1}{2} \left(\frac{0,375\mu}{s} + 3,625\mu \right)}{\frac{1}{2} \left(\frac{0,375\mu}{s} + 3,625\mu \right) + \mu},$$

и если $s = \frac{1}{4}$, то величина этого выражения будет равна $\frac{7}{10}$.

При оценке 1 вероятность того, что I_2 является носителем, равна $\frac{11}{12}$ и риск для следующего ребенка равен

$$\frac{1}{2} \times \frac{11}{12} = \frac{11}{24} \approx \frac{1}{2}.$$

При оценке 2 вероятность того, что I_2 является носителем, равна $\frac{7}{10}$ и риск для следующего ребенка равен

$$\frac{1}{2} \times \frac{7}{10} = \frac{7}{20} \approx \frac{1}{3}.$$

Отметим, что, если в приведенной родословной $s = 1$, апостериорная вероятность того, что I_2 является гетерозиготным носителем, равна

$$\frac{4\mu \cdot \frac{1}{2}}{4\mu \cdot \frac{1}{2} + \mu} = \frac{2}{3}.$$

2. ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ НЕПОРАЖЕННЫХ БРАТЬЕВ И СЫНОВЕЙ НА ОЦЕНКУ ВЕРОЯТНОСТИ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ МАТЕРИ ПОРАЖЕННОГО МАЛЬЧИКА (СЛУЧАЙ СПОРАДИЧЕСКИЙ)

В родословной, приведенной на схеме 39, у матери (II_1) пораженного мальчика (спорадический случай) есть три непораженных брата и три непораженных сына.



новой имеет отношение к симу от того, идет ли речь о гетерозиготе. Во втором сразу величину s равна $P(A)$, вероятность того, что, будучи гетерозиготой, могла иметь сына, равна $\frac{1}{2}$. a_2) что она равна $\frac{1}{2}$.

Данные о трех непораженных братьях имеют отношение только к той части априорной вероятности быть гетерозиготой, которая приходится на долю вероятности быть сегрегантной гетерозиготой. Наличие непораженных сы-

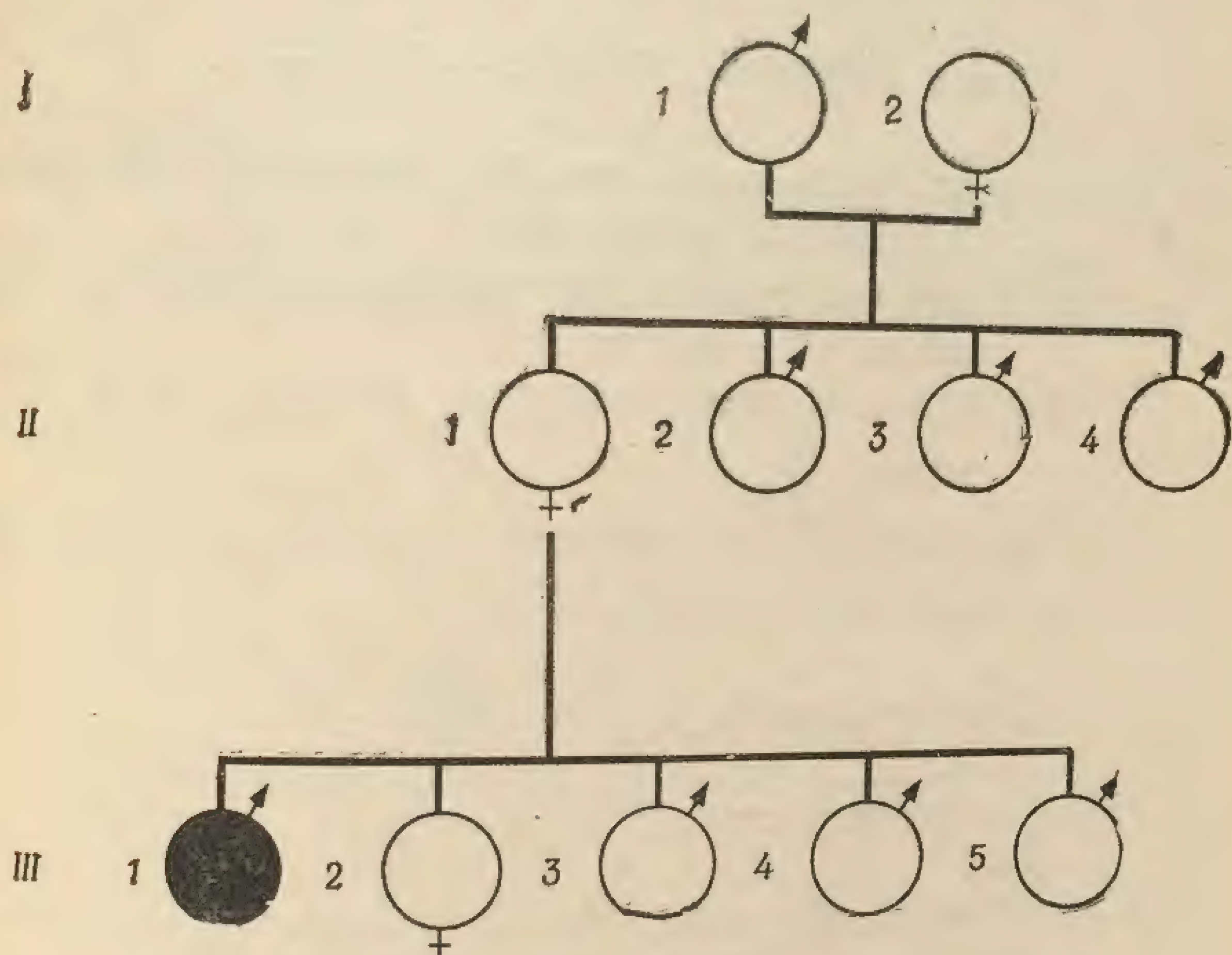


Схема 39.

новей имеет отношение к априорной вероятности независимо от того, идет ли речь о мутантной или сегрегантной гетерозиготе. Во избежание лишних расчетов прием сразу величину s равной $\frac{1}{4}$.

$P(A)$, вероятность того, что II_1 является сегрегантной гетерозиготой, равна $\frac{3\mu}{s} - \mu = 11\mu$;

a_1) что, будучи сегрегантной гетерозиготой, II_1 могла иметь трех непораженных братьев, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{8}$;

a_2) что она передала ген своему сыну III_1 , равна $\frac{1}{2}$;

a_3) что она не передала ген трем своим сыновьям, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{8}$.

Отсюда $a = (a_1 \times a_2 \times a_3) = \left(\frac{1}{2}\right)^7$.

Таким образом, $P(A)a = 11\mu \left(\frac{1}{2}\right)^7$.

$P(B)$, вероятность того, что II_1 является мутантной гетерозиготой, равна 2μ ;

b_1) что она имела трех непораженных братьев, равна $(1 - \mu)^3 \approx 1$;

b_2) что она передала ген своему сыну III_1 , равна $\frac{1}{2}$;

b_3) что она не передала ген своим трем сыновьям, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3$.

Отсюда $b = (b_1 \times b_2 \times b_3) = \left(\frac{1}{2}\right)^4$.

Таким образом, $P(B)b = 2\mu \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \mu \left(\frac{1}{2}\right)^3$.

$P(C)$, вероятность того, что II_1 гомозиготна по нормальному аллелю, равна 1;

c_1) что III_1 получил новую мутацию, равна μ ;

c_2) что ни один из братьев не получил мутации, равна $(1 - \mu)^3 \approx 1$.

Отсюда $c = (c_1 \times c_2) = \mu$.

Таким образом, $P(C)c = \mu$.

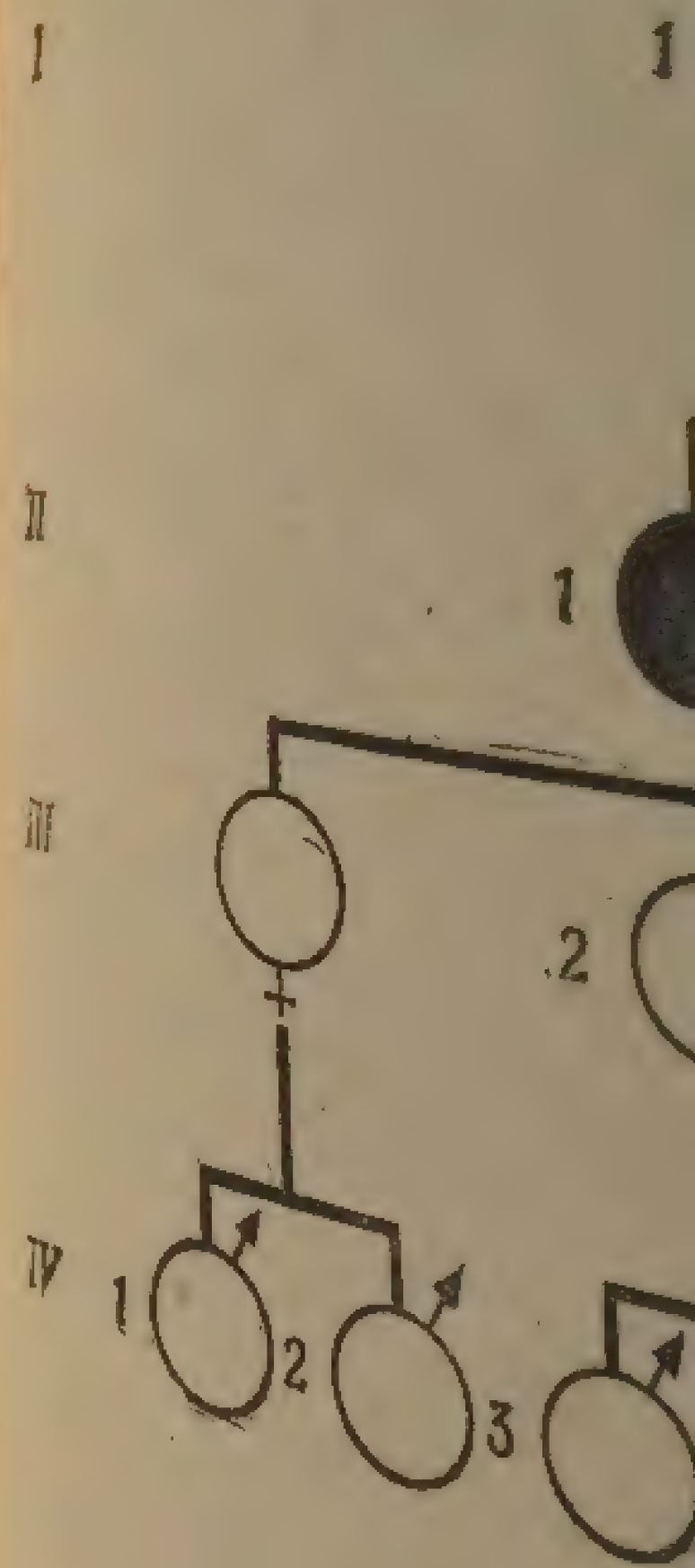
Вероятность того, что II_1 является гетерозиготой, равна

$$\begin{aligned} \frac{P(A)a + P(B)b}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} &= \frac{11\mu \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \mu \left(\frac{1}{2}\right)^3}{11\mu \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \mu \left(\frac{1}{2}\right)^3 + \mu} = \\ &= \frac{\frac{11}{128} + \frac{1}{8}}{\frac{11}{128} + \frac{1}{8} + 1} \approx \frac{1}{6}. \end{aligned}$$

Стало быть, наличие
колениях уменьшило ве
гетерозиготой, а также
 III_1 является носителем.

Более

Приводимая ниже
ма 40) еще раз иллюс
личии непораженных р
оценке риска. Эта родо



схеме 16 (гл. V), но
один сын с X-сцепле
Здесь априорная
носителем, равна $\frac{2}{3}$
априорная вероятнос
 $\frac{1}{2} \cdot \frac{2}{3} = \frac{1}{3}$. Далее м
анализе родословной
пораженными для сл
ти быть гетерозигот

Стало быть, наличие непораженных мужчин в двух поколениях уменьшило вероятность того, что II_1 является гетерозиготой, а также априорную вероятность того, что III_2 является носителем.

Более сложные ситуации

Приводимая ниже более сложная родословная (схема 40) еще раз иллюстрирует важность сведений о наличии непораженных родственников мужского пола при оценке риска. Эта родословная сходна с приведенной на

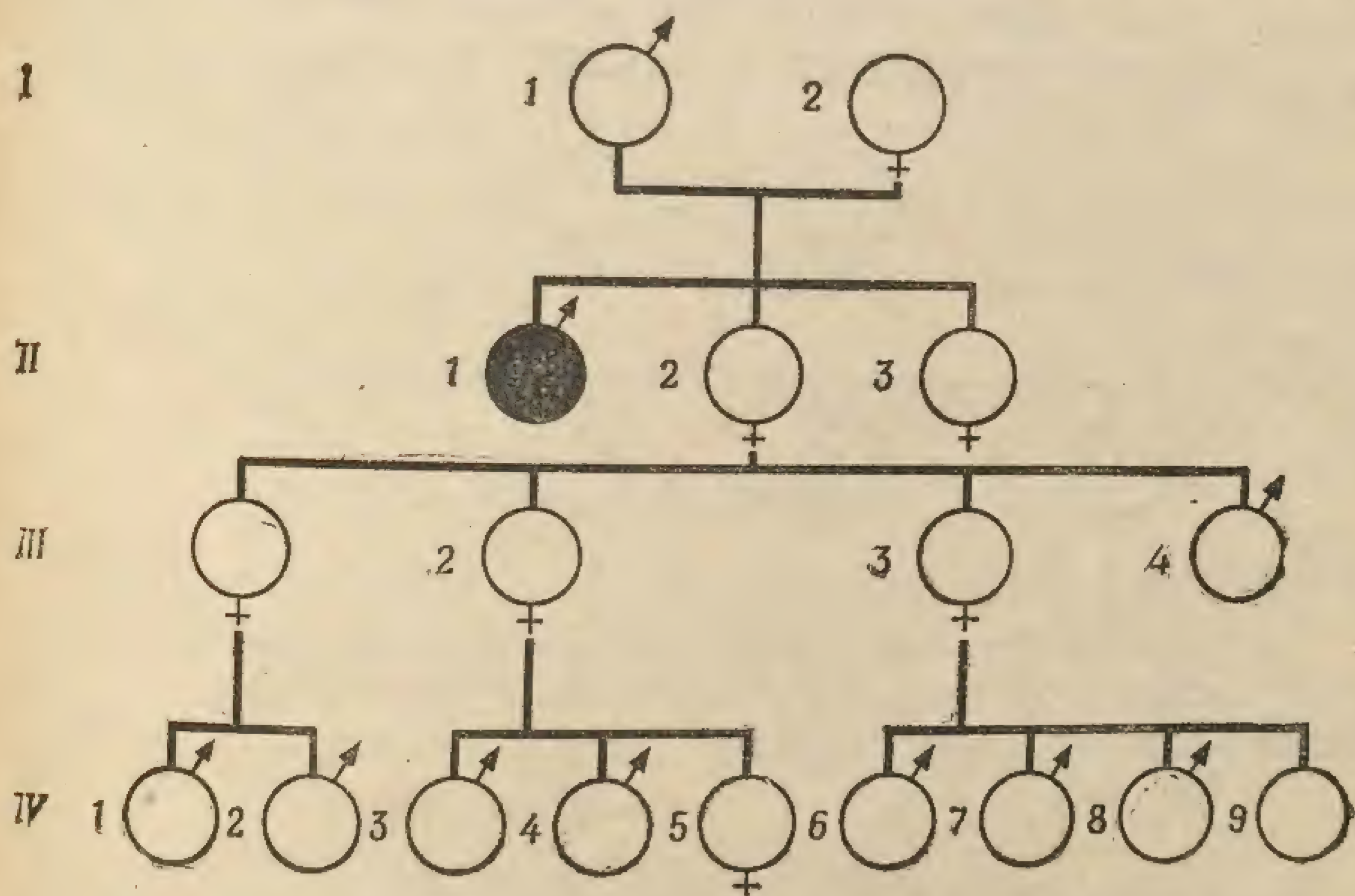


Схема 40.

схеме 16 (гл. V), но в данном случае у матери только один сын с X-сцепленной мышечной дистрофией ($s = 1$).

Здесь априорная вероятность того, что I_2 является носителем, равна $\frac{2}{3}$ (как подсчитано раньше). Поэтому

априорная вероятность того, что II_2 гетерозиготна, равна $\frac{1}{2} \cdot \frac{2}{3} = \frac{1}{3}$. Далее можно рассуждать так же, как и при

анализе родословной на схеме 16 при оценке риска быть пораженными для следующих мальчиков или вероятности быть гетерозиготными носителями для девочек, исхо-

дя из априорной вероятности, равной $\frac{1}{3}$ (вместо $\frac{1}{2}$), быть гетерозиготой и $\frac{2}{3}$ — быть гомозиготой.

3. ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ НЕПОРАЖЕННЫХ БРАТЬЕВ И ДЯДЕЙ НА ВЕРОЯТНОСТЬ ДЛЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ЖЕНЩИНЫ БЫТЬ МУТАНТНОЙ ИЛИ СЕГРЕГАНТНОЙ ГЕТЕРОЗИГОТОЙ

Родословная на схеме 41 сходна с изображенной на схеме 39. Предположительно гетерозиготная женщина III_3 в этой семье, где в анамнезе нет X-сцепленных заболеваний, занимает положение, аналогичное спорадическому случаю поражения мужчины в родословной, изо-

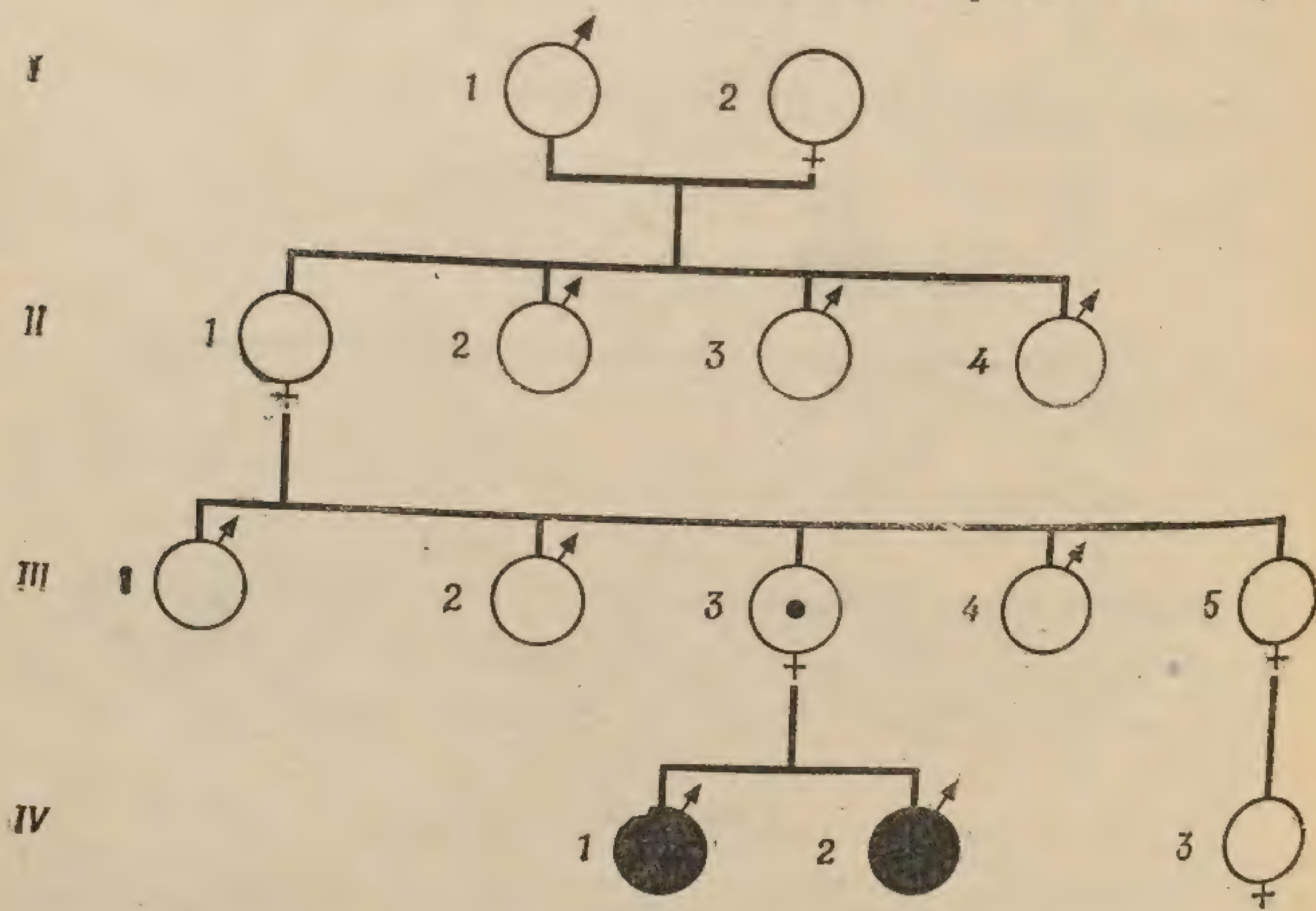


Схема 41.

браженной на схеме 39. Предположим, что III_5 хочет знать, какова вероятность того, что она является носителем.

Есть три возможных объяснения гетерозиготности III_3 : 1) II_1 — сегрегантная гетерозигота, причем ее мать была носителем; 2) II_1 — мутантная гетерозигота (I_2 — гомозигота) передала ген своей дочери III_3 ; 3) II_1 — гомозигота, а III_3 получила новую мутацию от отца.

$P(A)$, вероятность того, что II_1 — сегрегантная гетерозигота, равна $\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)$;

а) что, будучи сегрегантной гетерозиготой, II_1 могла иметь трех непораженных братьев, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3$, и вероятность того, что она передала ген дочери III_3 , равна $\frac{1}{2}$, и что у последней могло быть три непораженных брата, равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3 = \left(\frac{1}{2}\right)^7$.

Отсюда $P(A)a = \left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right)^7$.

$P(B)$, вероятность того, что II_1 была мутантной гетерозиготой, равна 2μ ;

б) что она передала ген дочери III_3 , равна $\frac{1}{2}$, и что она имела трех непораженных сыновей, $\left(\frac{1}{2}\right)^3$ равна $\left(\frac{1}{2}\right)^4$.

Отсюда $P(B)b = 2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^4$.

$P(C)$, вероятность того, что II_1 была гомозиготой, равна 1;

с) что III_3 получила новую мутацию, равна 2μ , и что она имела трех непораженных братьев, равна $(1 - \mu)^3 \approx 1 = 2\mu$.

Отсюда $P(C)c = 2\mu$.

Таким образом, апостериорная вероятность, что II_1 была гетерозиготой, равна

$$\frac{P(A)a + P(B)b}{P(A)a + P(B)b + P(C)c} = \frac{\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right)^7 + 2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^4}{\left(\frac{3\mu}{s} - \mu\right)\left(\frac{1}{2}\right)^7 + 2\mu\left(\frac{1}{2}\right)^4 + 2\mu}.$$

Если $s = 1$, то это выражение принимает вид

$$\frac{2\left(\frac{1}{2}\right)^7 + 2\left(\frac{1}{2}\right)^4}{2\left(\frac{1}{2}\right)^7 + 2\left(\frac{1}{2}\right)^4 + 2} = \frac{\frac{1}{64} + \frac{1}{8}}{\frac{1}{64} + \frac{1}{8} + 2} \approx \frac{1}{15}.$$

Отсюда априорная вероятность, что III_5 является носителем, равна $\frac{1}{15} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{30}$, а что IV_3 является носителем, равна $\frac{1}{60}$.

4. СОЧЕТАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ВЕРОЯТНОСТЕЙ С ДАННЫМИ РОДОСЛОВНЫХ

Наследственные нарушения обмена могут быть выявлены по присутствию в тканях того или иного аномального продукта обмена, который в норме в организме не встречается, или же по наличию в организме нормального продукта в избыточном количестве по сравнению со средними показателями его уровня для популяции в целом. В первом случае генотипы легко идентифицируются. Во втором случае положение сложнее, так как распределения уровней таких метаболитов в норме и при патологии перекрываются. Возрастные и половые различия вносят дополнительные трудности, усложняя накопление данных о нормальных индивидуумах. Однако если в этой ситуации удастся определить распределение показателей у пораженных и у непораженных, то можно оценить вероятность того или иного генотипа для данного индивидуума.

Единственные X-сцепленные аномалии, к которым приложима данная ситуация, — это две формы X-сцепленной мышечной дистрофии, при которых у гетерозиготных женщин наблюдается повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке (гл. XIII).

Сначала, однако, удобнее рассмотреть, каким образом связать вероятность, полученную на основании биохимических анализов, с данными родословной. Допустим, что такая вероятность имеет величину α .

Приводимая ниже родословная с генетически летальной X-сцепленной мышечной дистрофией показывает, каким образом данные об уровне креатинкиназы в сыворотке у сестер пораженных мальчиков можно связать с данными родословной (схема-42).

Факт рождения двух пораженных мальчиков позволяет считать, что I_2 является гетерозиготой. Предпо-

жим, что вероя
ков II_3 , основан
в сыворотке, р
что II_3 гетерозиг
основную вероя

I

II 1

$P(B)$, веро
b) (
Отс

$\overline{P(A)}$

В конечно
родословной
той и гомоз
становится ф
Рассмотр
схеме 43. За
Если был
биохимическ
равна α , мо
 $P(A)$, ве
 $\frac{1}{4}$

жим, что вероятность гетерозиготности сестры мальчиков II_3 , основанная на данных об уровне креатинкиназы в сыворотке, равна α . При априорной вероятности того, что II_3 гетерозиготна, $P(A)$ равна $\frac{1}{2}$, а если принять a за условную вероятность, тогда $a' = \alpha$ и $P(A) a = \frac{1}{2} \alpha$.

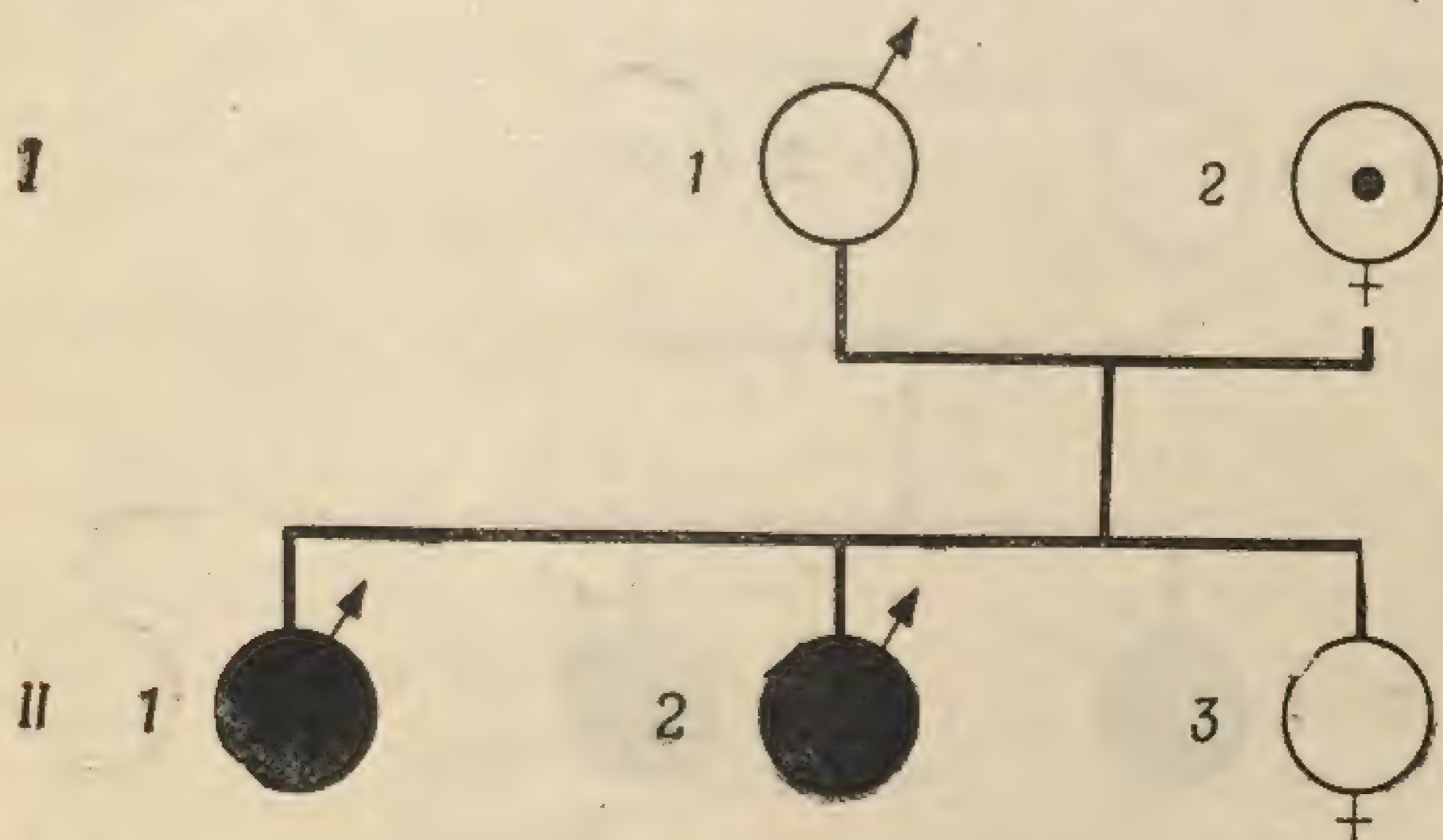


Схема 42.

$P(B)$, вероятность того, что II_3 гомозиготна, равна $\frac{1}{2}$;

b) (условная вероятность) равна $(1 - \alpha)$.

Отсюда $P(B) b = \frac{1}{2} (1 - \alpha)$

$$\frac{P(A) a}{P(A) a + P(B) b} = \frac{\frac{1}{2} \alpha}{\frac{1}{2} \alpha + \frac{1}{2} (1 - \alpha)} = \alpha.$$

В конечном итоге в этой ситуации, когда по данным родословной вероятности для девочки быть гетерозиготой и гомозиготой равны, биохимическая вероятность становится финальной, или апостериорной, вероятностью.

Рассмотрим, однако, ситуацию, изображенную на схеме 43. За советом обращается III_1 .

Если было проведено биохимическое обследование и биохимическая вероятность того, что III_1 гетерозиготна, равна α , можно сделать такой расчет:

$P(A)$, вероятность того, что III_1 гетерозиготна, равна $\frac{1}{4}$;

а) биохимическая условная вероятность, что она гетерозиготна, равна α .

Отсюда $P(A)a = \frac{1}{4}\alpha$.

$P(B)$, вероятность того, что III_1 гетерозиготна, равна $\frac{3}{4}$;

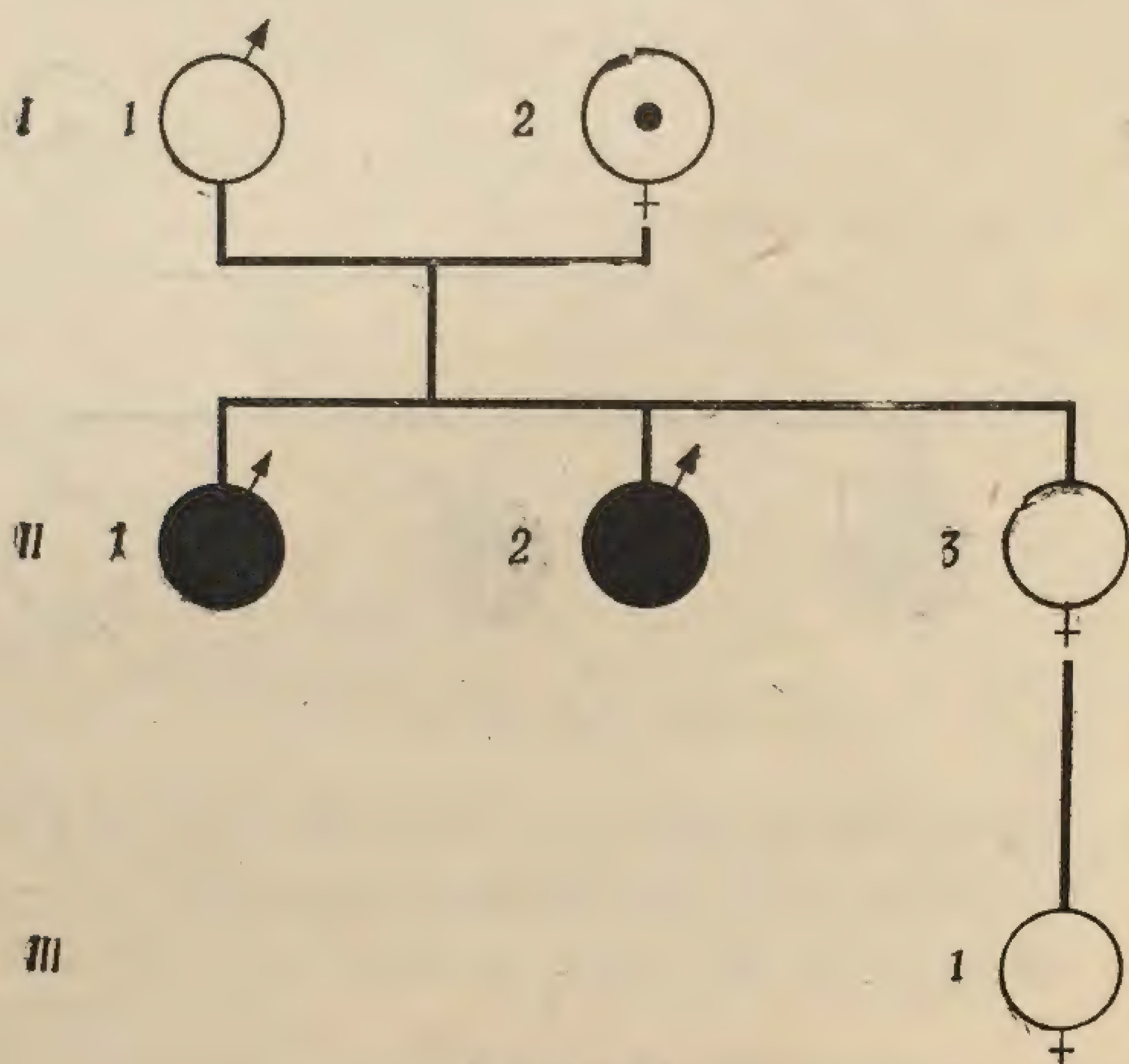


Схема 43.

б) биохимическая условная вероятность, что она гомозиготна, равна $(1 - \alpha)$.

Отсюда $P(B)b = \frac{3}{4}(1 - \alpha)$ и

$$\frac{P(A)a}{P(A)a + P(B)b} = \frac{\frac{1}{4}\alpha}{\frac{1}{4}\alpha + \frac{3}{4}(1 - \alpha)} = \frac{\alpha}{3 - 2\alpha}.$$

Теперь предположим, что II_3 и III_1 прошли биохимическое обследование; биохимические вероятности того, что они гетерозиготны, равны соответственно α_1 и α_2 . Можно считать, как это было показано выше, что априорная вероятность носительства для II_3 равна биохими-

Очевидно, что в бо-
смотренных выше, мож-
вероятности с данными,

ческой вероятности. Мы можем обозначить ее через α_1 , а биохимическую вероятность для III_1 — через α_2 .

Рассчитаем вероятность:

$P(A)$, вероятность того, что II_3 является гетерозиготой, равна α_1 ;

a_1) что, будучи гетерозиготной, она передала вредный ген своей дочери III_1 , равна $\frac{1}{2}$;

a_2) биохимическая условная вероятность, что III_1 является гетерозиготой, равна α_2 .

Отсюда $a = (a_1 \times a_2) = \frac{1}{2} \alpha_2$ и

$$P(A) a = \alpha_1 \times \frac{1}{2} \cdot \alpha_2.$$

$P(B)$, вероятность того, что II_3 является гетерозиготой, равна α_1 ;

b_1) что, будучи гетерозиготной, она передала нормальный ген дочери III_1 , равна $\frac{1}{2}$;

b_2) биохимическая условная вероятность, что III_1 является гомозиготой, равна $(1 - \alpha_2)$.

Отсюда $b = (b_1 \times b_2) = \frac{1}{2} (1 - \alpha_2)$.

Таким образом, $P(B) b = \frac{1}{2} \alpha_1 (1 - \alpha_2)$.

$P(C)$, вероятность того, что II_3 является гомозиготой, равна $(1 - \alpha_1)$;

c) биохимическая вероятность, что III_1 является гомозиготой, равна $(1 - \alpha_2)$.

Отсюда $P(C) c = (1 - \alpha_1) (1 - \alpha_2)$.

Апостериорная вероятность, что II_3 является гетерозиготой, равна

$$\frac{P(A) a + P(B) b}{P(A) a + P(B) b + P(C) c}.$$

Очевидно, что в более сложных родословных, рассмотренных выше, можно сопоставить биохимические вероятности с данными, полученными из родословной.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА ИНБРИДИНГА

Мы можем определить коэффициент инбридинга F как вероятность того, что у потомка от данного брака в определенном локусе будут два идентичных гена, полученных от общего предка. Согласно этому определению, ребенок от брака между двоюродными сибсами с двумя из своих дедов или бабок связан родством и через отца и через мать, поэтому F — вероятность того, что этот ребенок будет гомозиготным по любому из аллелей, находящихся в гомологичных локусах у деда и бабушки.

ПРОСТОЙ СЛУЧАЙ КРОВНОГО РОДСТВА,
КОГДА РОДИТЕЛИ РЕБЕНКА ИМЕЮТ ТОЛЬКО ОДНОГО
ИЛИ ДВУХ ОБЩИХ ПРЕДКОВ

Рассуждения при расчете F для брака между двоюродными сибсами (табл. 9, родословная 5) должны быть следующими. Обозначим два аллеля в локусах хромосом деда a и b , а у бабушки c и d . Вероятность того, что II_1 получит аллель a , равна $\frac{1}{2}$, а если II_1 была гетерозиготной, то вероятность того, что III_1 получит этот ген, тоже равна $\frac{1}{2}$; в свою очередь для IV_1 вероятность получения этого гена также равна $\frac{1}{2}$, т. е. существует три ступени передачи гена a индивидууму IV_1 , а вероятность получения им гена a через отца равна $\left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{8}$. Точно так же вероятность получения им гена a от матери равна $\frac{1}{8}$, а вероятность что она будет гомозиготной по гену a , равна $\frac{1}{8} \times \frac{1}{8} = \frac{1}{64}$.

Рассуждая
вероятность д
нам b , c или a
ность гомозигот
определению F
равна $4 \times \frac{1}{64}$

Если рассм
(табл. 9, родос
только один об
и f , то вероят
равна $\frac{1}{64} + \frac{1}{64}$

Поэтому дл
ведены в табл
 $= A \times \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C}$, A
ков у родителей
общего предка
и C — число ступеней
Возможен т

зывается формула
чинаем подряд
число ступеней
одного родителя
родителя. Это ч
Так, в браке
родословная 5)
равно $I_1 \rightarrow II_1$
и $II_2 \rightarrow I_1$, и та
равно 6.

Тогда $F =$
Коэффициент
последней коло
методом. Второ
вероятно, лучш

Рассуждая таким же образом, можно считать, что вероятность для девочки IV_1 быть гомозиготной по генам b , c или d в каждом случае равна $\frac{1}{64}$, а вероятность гомозиготности по генам a , b , c и d , которая по определению является коэффициентом инбридинга F , равна $4 \times \frac{1}{64} = \frac{1}{16}$.

Если рассмотреть браки между детьми полусибсов (табл. 9, родословная 7), то можно заметить, что у них только один общий предок — I_2 . Если она имела гены e и f , то вероятность гомозиготности IV_1 по генам e и f равна $\frac{1}{64} + \frac{1}{64} = \frac{1}{32}$.

Поэтому для таких прямых родословных, какие приведены в табл. 9, применима общая формула $F = A \times \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C}$, где A равно удвоенному числу общих предков у родителей, B — число ступеней передачи гена от общего предка (или предков) ребенку через его отца и C — число ступеней передачи гена через мать.

Возможен также и другой метод, в котором используется формула $F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$. В этом случае мы начинаем подряд с каждого общего предка и подсчитываем число ступеней передачи гена от предка к ребенку через одного родителя и, возвращаясь обратно, через второго родителя. Это число обозначается символом n .

Так, в браке двоюродных брата и сестры (табл. 9, родословная 5), где имеются два общих предка I_1 и I_2 , n равно $I_1 \rightarrow II_1$; $II_1 \rightarrow III_1$; $III_1 \rightarrow IV_1$; $IV_1 \rightarrow III_2$; $III_2 \rightarrow II_2$ и $II_2 \rightarrow I_1$, и также для $I_2 \dots I_2$. Отсюда n для I_1 и для I_2 равно 6.

$$\text{Тогда } F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1} + \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1} = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{16}.$$

Коэффициент, полученный этим методом, указан в последней колонке табл. 9. Пользоваться можно любым методом. Второй метод применяется шире, хотя первый, вероятно, лучше отражает сущность вопроса.

Коэффициенты инбридинга для некоторых

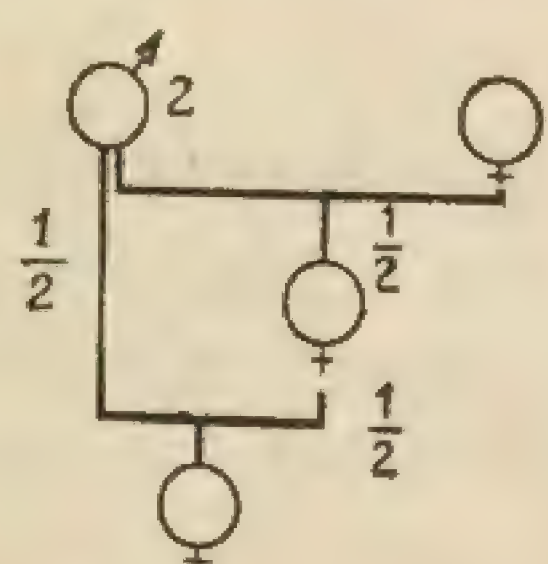
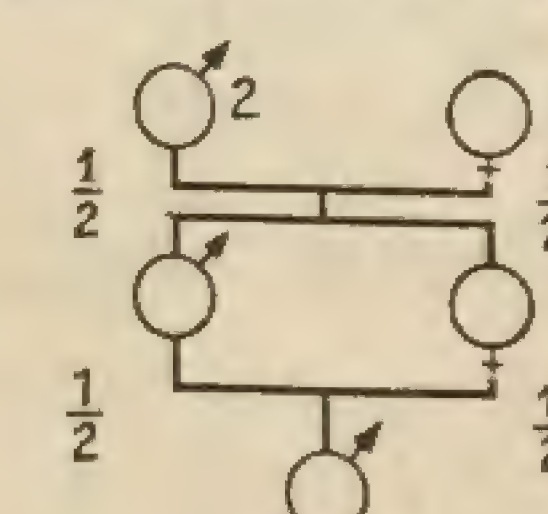
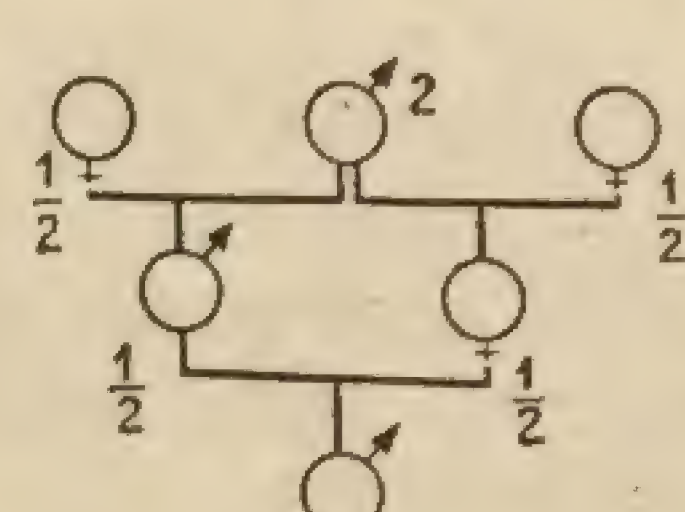
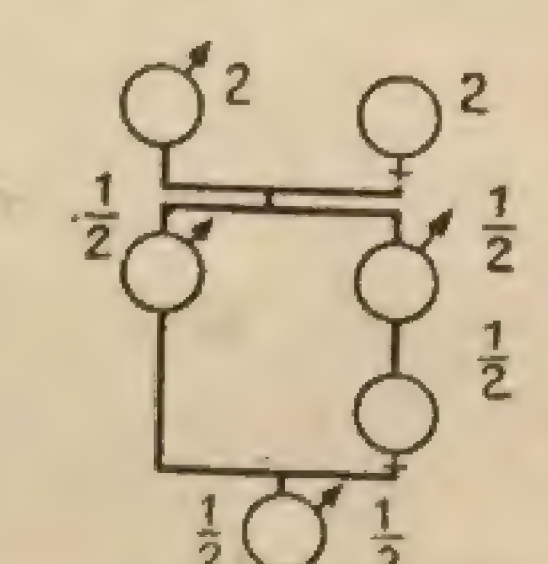
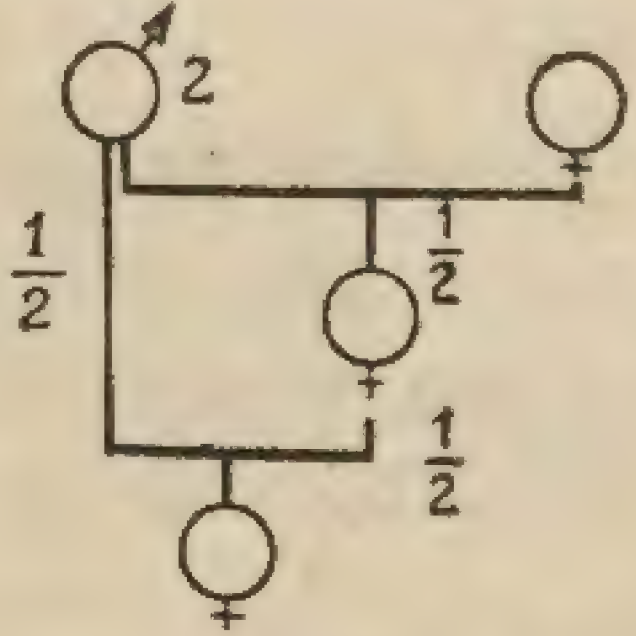
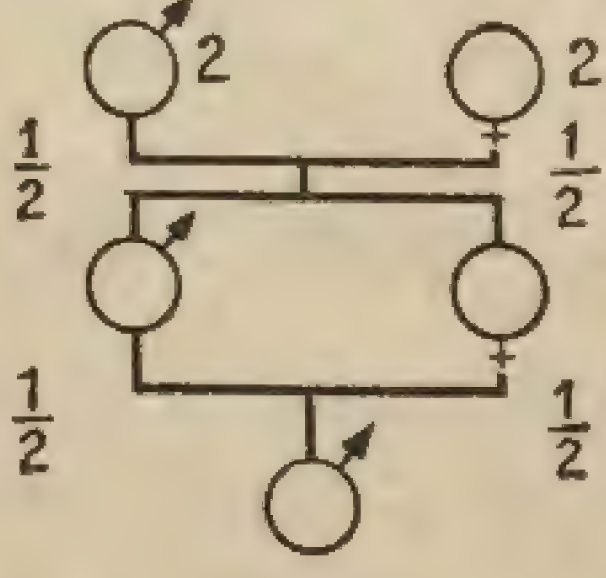
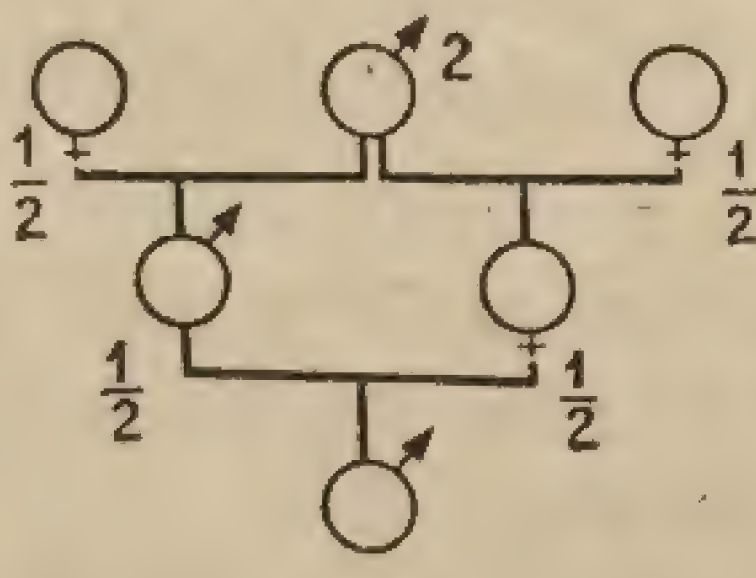
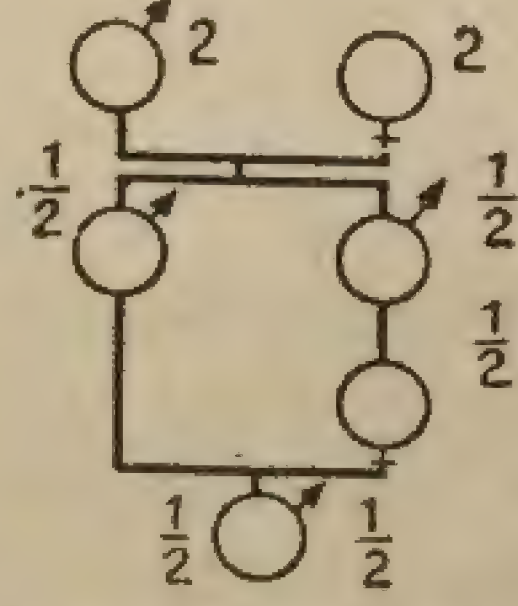
Характер брака	Возможное число идентичных предковых генов в любом локусе, которые может получить потомство A	Число ступе
		через отца B
1. Между отцом и дочерью 	2	1
2. Между братом и сестрой 	4	2
3. Между полусибсами 	2	2
4. Между дядей и племянницей или теткой и племянником 	4	2

Таблица 9

типов браков, рассчитанные двумя методами

типов браков, рассчитанные двумя методами		Коэффициент инбридинга	
ней передачи			
	через мать C	$F = A \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C}$	$F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$
	2	$F = 2 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{4}$	$n = 3$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4}$
	2	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{4}$	$n = 4 + 4$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^3 + \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{4}$
	2	$F = 2 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{8}$	$n = 4$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{8}$
	3	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{8}$	$n = 5 + 5$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^4 + \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{8}$

Коэффициенты инбридинга для некоторых

Характер брака	Возможное число идентичных предковых генов в любом локусе, которые может получить потомство A	Число ступе
		через отца B
1. Между отцом и дочерью	2	1
		
2. Между братом и сестрой	4	2
		
3. Между полусибсами	2	2
		
4. Между дядей и племянницей или теткой и племянником	4	2
		

типов браков,
ней передачи

через мать
C

2

2

2

3

ига для некоторых

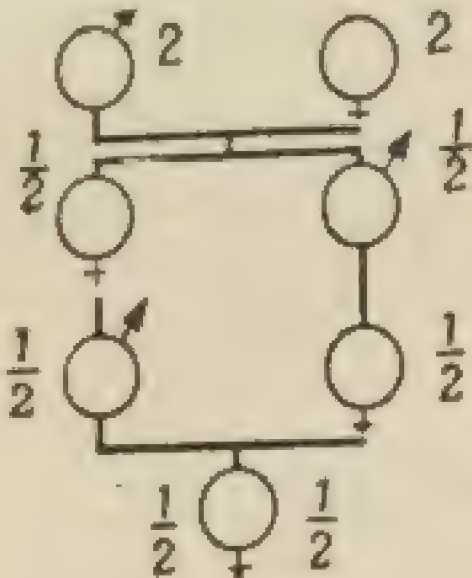
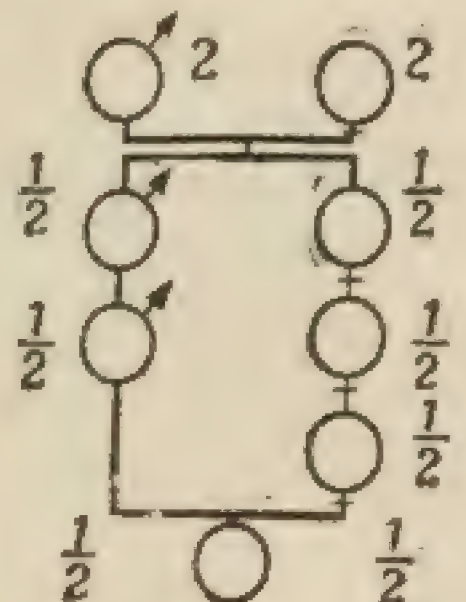
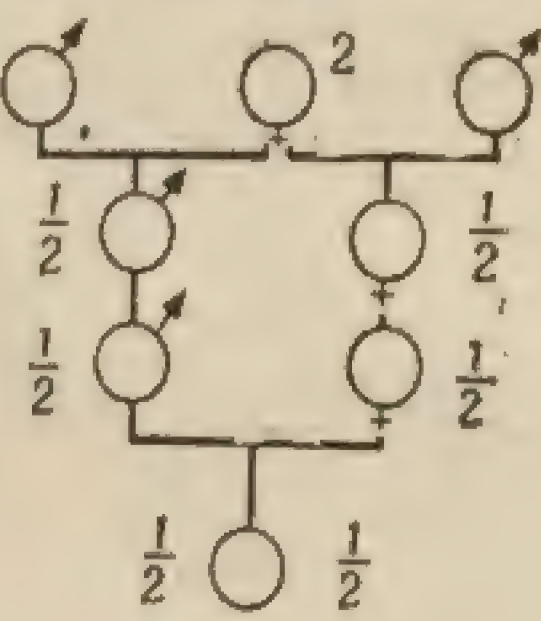
ичных
обом
жет
во

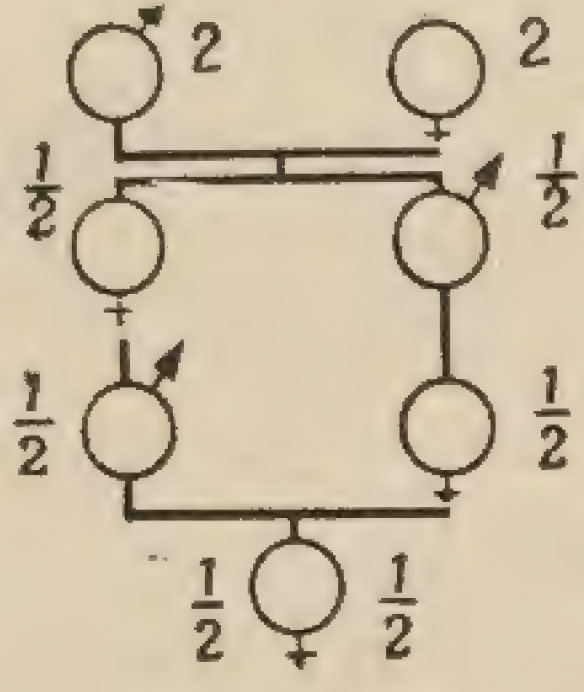
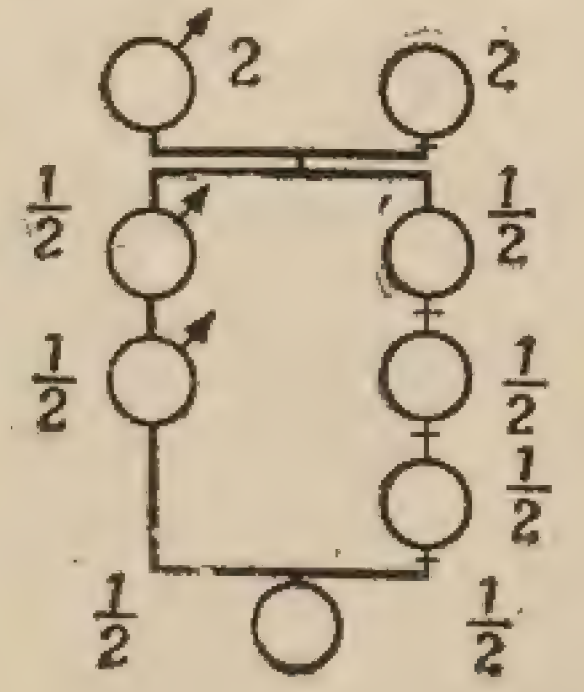
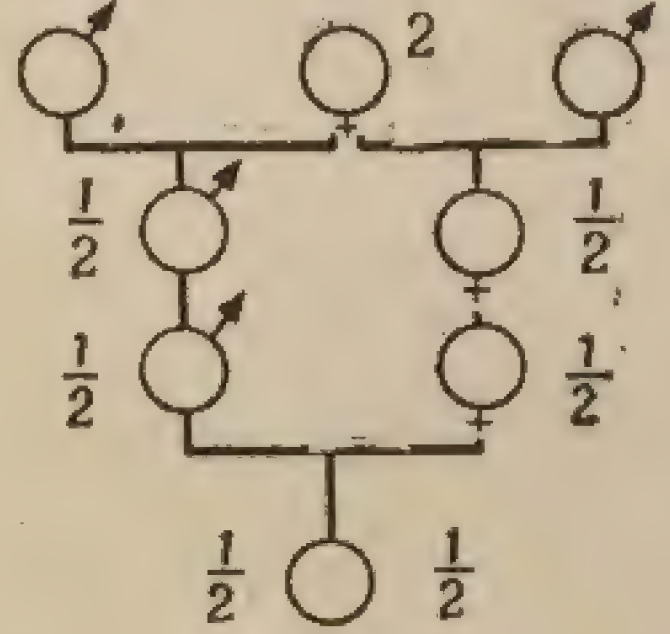
Число ступе
через отца
В

типов браков, рассчитанные двумя методами

Таблица 9

ней передачи		Коэффициент инбридинга	
	через мать C	$F = A \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C}$	$F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$
1	2	$F = 2 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{4}$	$n = 3$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4}$
2	2	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{4}$	$n = 4 + 4$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^3 + \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{4}$
2	2	$F = 2 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{8}$	$n = 4$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{8}$
2	3	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{8}$	$n = 5 + 5$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^4 + \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{8}$

Характер брака	Возможное число идентичных предковых генов в любом локусе, которые может получить потомство A	Число ступе		ней передачи	Коэффициент инбридинга	
		через отца B	через мать C		через мать C	$F = A \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C}$ $F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$
5. Между двоюродными сиб-сами 	4	3	3	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{16}$ $n = 6 + 6$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{16}$		
6. Между двоюродными дя-дей и племянницей 	4	3	4	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^7 = \frac{1}{32}$ $n = 7 + 7$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^6 + \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{32}$		
7. Между детьми полусибсов 	2	3	3	$F = 2 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{32}$ $n = 6$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32}$		

Характер брака	Возможное число идентичных предковых генов в любом локусе, которые может получить потомство А	Число ступе	
		через отца В	через мать С
5. Между двоюродными сиб- сами 	4	3	
6. Между двоюродными дя- дей и племянницей 	4	3	
7. Между детьми полусибсов 	2	3	

ней передачи

через мать
С

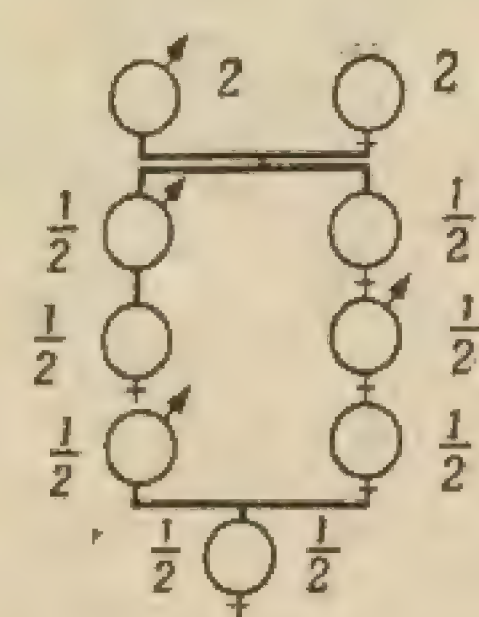
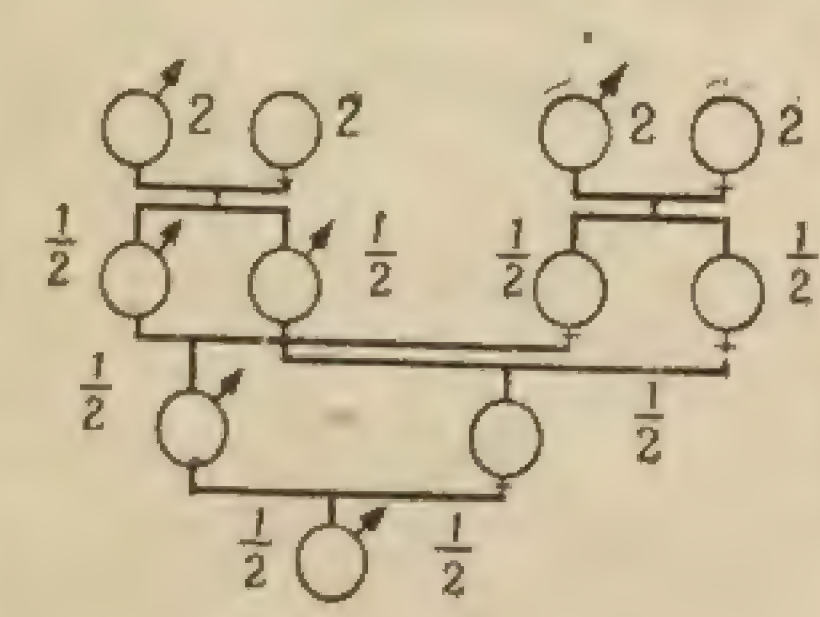
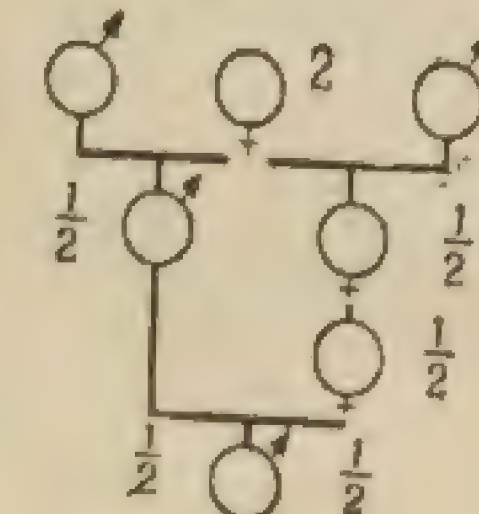
3

4

3

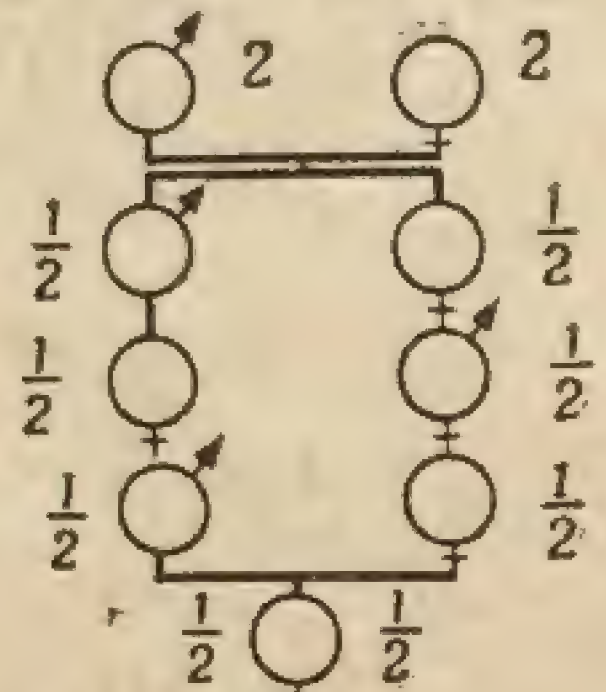
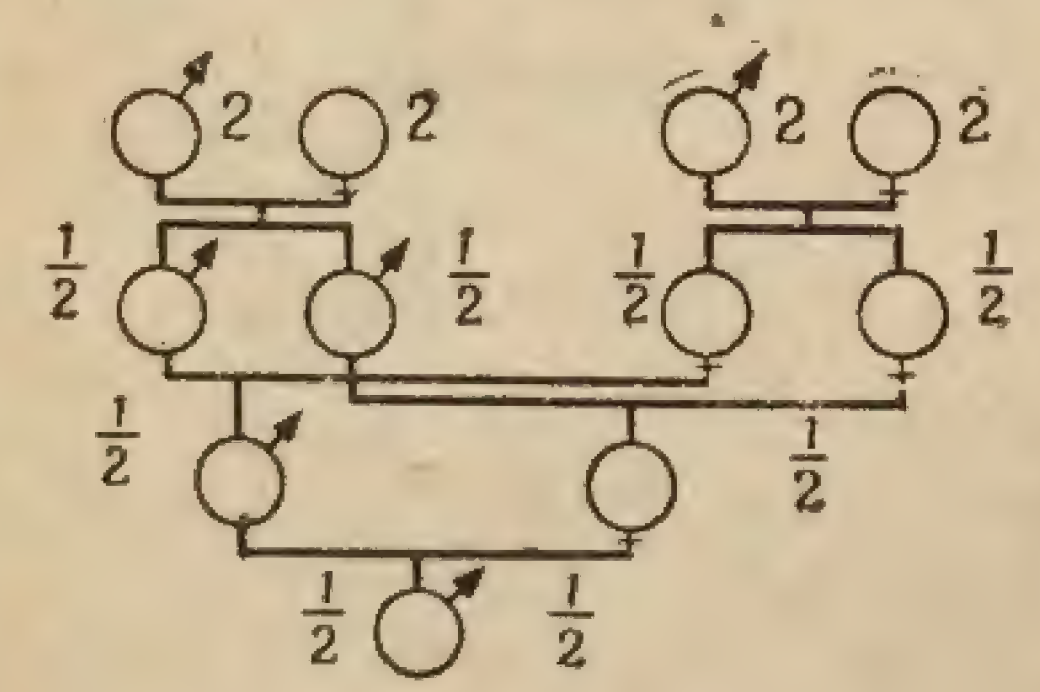
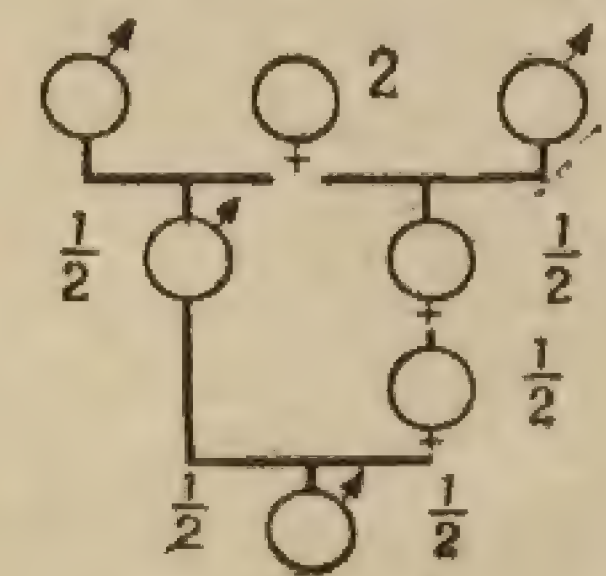
Продолжение табл. 9

ней передачи		Коэффициент инбридинга	
через мать C		$F = A \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C}$	$F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$
3	3	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{16}$	$n = 6 + 6$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{16}$
3	4	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^7 = \frac{1}{32}$	$n = 7 + 7$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^6 + \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{32}$
3	3	$F = 2 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{32}$	$n = 6$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32}$

Характер брака	Возможное число идентичных предковых генов в любом локусе, которые может получить потомство A	Число ступе	
		через отца B	
8. Между троюродными сибсами 	4	4	
9. Между двойными двоюродными сибсами 	8	3	
10. Между мужчиной и дочерью его единоутробной сестры 	2	2	

Продолжение табл. 9

ней передачи через мать C	Коэффициент инбридинга	
	$F = A \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C}$	$F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$
4	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^8 = \frac{1}{64}$	$n = 8 + 8$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \left(\frac{1}{2}\right)^7 = \frac{1}{64}$
3	$F = 8 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{8}$	$n = 6 + 6 + 6 + 6$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = 4 \left(\frac{1}{32}\right) = \frac{1}{8}$
3	$F = 2 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{16}$	$n = 5$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{16}$

Характер брака	Возможное число идентичных предковых генов в любом локусе, которые может получить потомство А	Число ступе	
		через отца В	
<p>8. Между троюродными сибсами</p> 	4	4	
<p>9. Между двойными двоюродными сибсами</p> 	8	3	
<p>10. Между женщиной и дочерью ее единоутробной сестры</p> 	2	2	

Продолжение табл. 9

ней передачи		Коэффициент инбридинга	
	через мать C	$F = A \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{B+C}$	$F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$
4	4	$F = 4 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^8 = \frac{1}{64}$	$n = 8 + 8$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \left(\frac{1}{2}\right)^7 = \frac{1}{64}$
3	3	$F = 8 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{8}$	$n = 6 + 6 + 6 + 6$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 +$ $+ \left(\frac{1}{2}\right)^5 = 4 \left(\frac{1}{32}\right) = \frac{1}{8}$
2	3	$F = 2 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{16}$	$n = 5$ $F = \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{16}$

*Кровное родство, когда общий предок
в свою очередь произошел от родственного брака*

Существует некоторая сложность, если общий предок сам произошел от родственного брака. В этом случае, как показал много лет назад Райт, следует принять формулу

$$F = \sum \frac{1}{2}^n (1 + FA),$$

где FA — коэффициент инбридинга общего предка; например, в случае брака между двоюродными сибсами, когда один из их родителей произошел от такого же брака, коэффициент инбридинга ребенка будет

$$F = \left[\left(\frac{1}{2} \right)^5 + \left(\frac{1}{2} \right)^5 \right] \left(1 + \frac{1}{16} \right) = \frac{1}{16} \times \frac{17}{16} = \frac{17}{256} \approx \frac{1}{15}.$$

Можно видеть, что в таком случае коэффициент ненамного выше.

Более сложные случаи кровного родства

Иногда приходится сталкиваться с такими случаями, когда в семье, где уже было много родственных браков, планируется новый родственный брак.

В этих случаях следует пользоваться формулой $F = \sum \left(\frac{1}{2} \right)^{n-1}$. Простой расчет вероятностей, описанный выше, требует большой затраты времени, и при этом легко допустить ошибки. Рассмотрим следующую родословную (схема 44). Общие предки для VI_1 были I_1 и I_2 , II_2 и II_3 ; n для I_1 равно 9 ($I_1 \rightarrow II_1 \rightarrow III_1 \rightarrow V_1 \rightarrow VI_1 \rightarrow V_2 \rightarrow IV_2 \rightarrow III_3 \rightarrow II_2 \rightarrow I_1$) = 9 ступеней. Аналогично n для I_2 равно 9, а n для II_2 и II_3 равно 7.

Отсюда

$$F = \sum \left(\frac{1}{2} \right)^{n-1} = \left(\frac{1}{2} \right)^8 + \left(\frac{1}{2} \right)^8 + \left(\frac{1}{2} \right)^6 + \left(\frac{1}{2} \right)^6 = \frac{5}{128}.$$

Рассуждая сходным образом, можно подсчитать коэффициент инбридинга для V_1 в родословной, приведен-

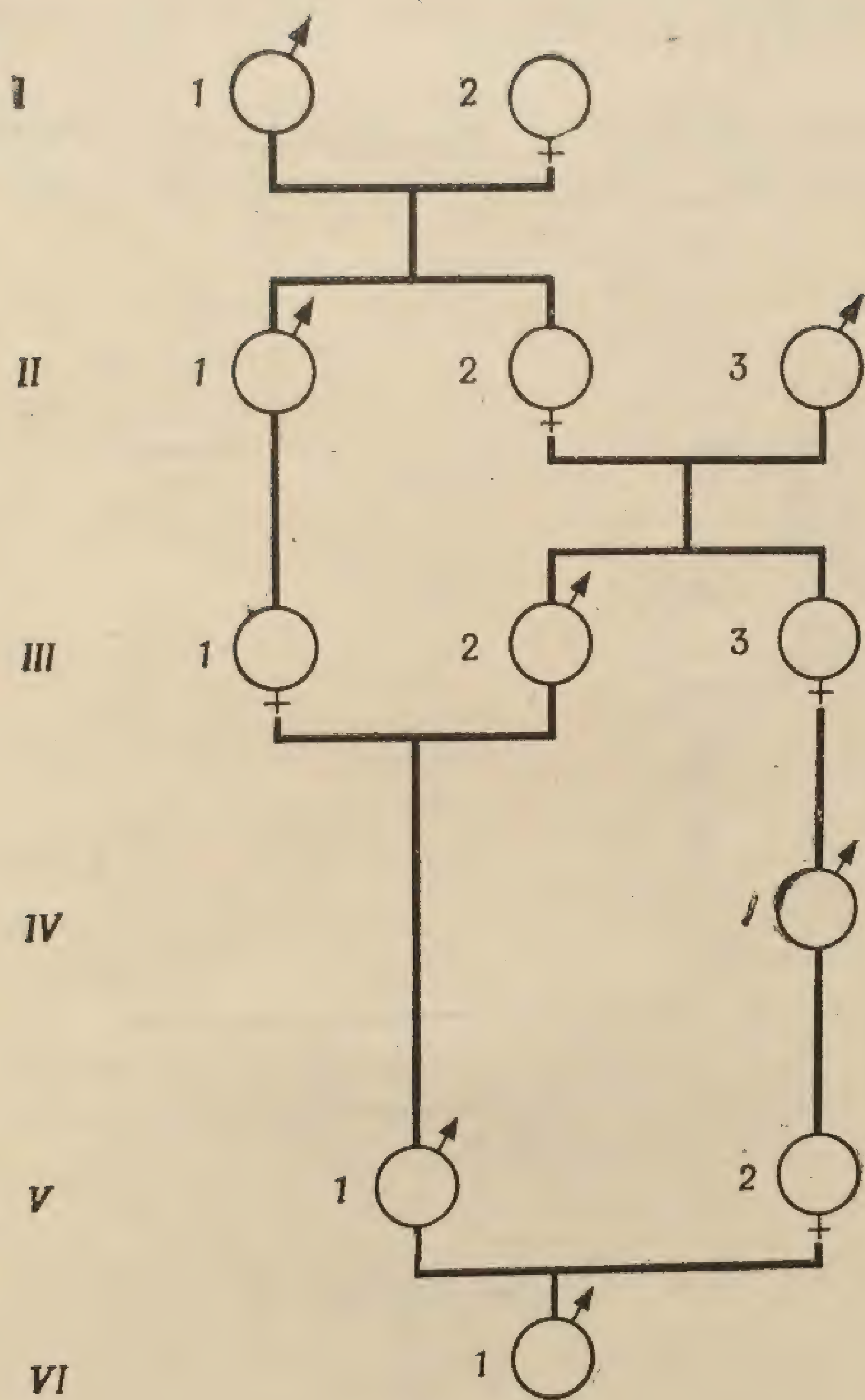


Схема 44.

ной на схеме 45. У V_1 есть три общих предка, а именно: I_1 , I_2 и I_4 ; n для I_1 равно 8, для I_2 — 8, а для I_4 — 6,

$$F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1} = \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{3}{64}.$$

Другая родословная, где желательно оценить F для индивидуума V_1 , показана на схеме 46. Здесь n для I_1

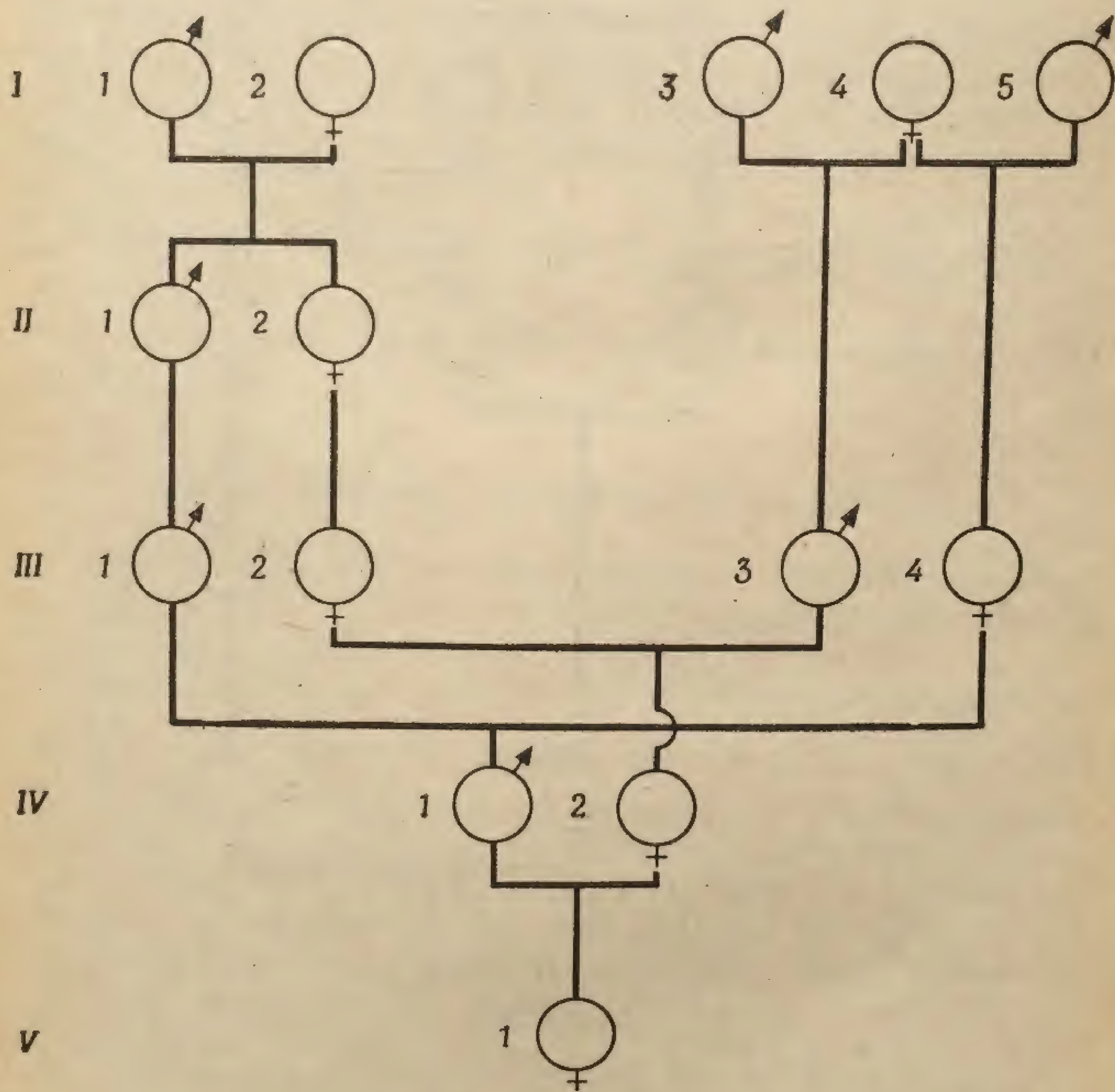
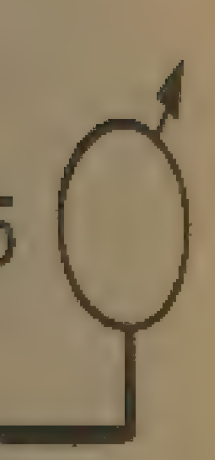


Схема 45.

и для I_2 равно 8, но в каждом случае передача гена индивидууму V_1 происходит совершенно независимо двумя

менно:
6.

F для
для I₁



и инди-
двумя

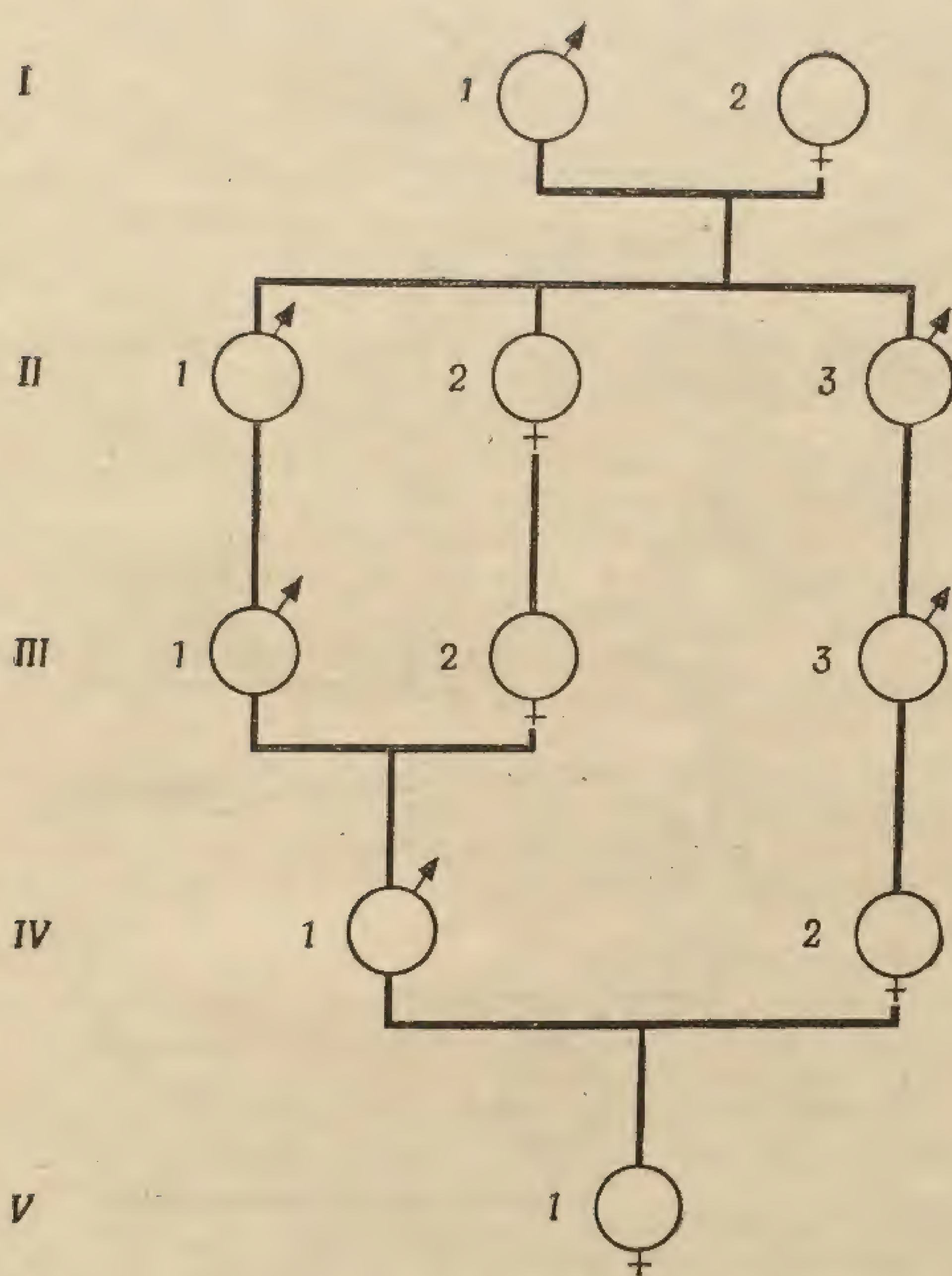


Схема 46.

путями, через различное потомство, так что

$$F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1} = \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \left(\frac{1}{2}\right)^7 + \left(\frac{1}{2}\right)^7 = \frac{1}{32}.$$

Последним рассмотрим пример на схеме 47.

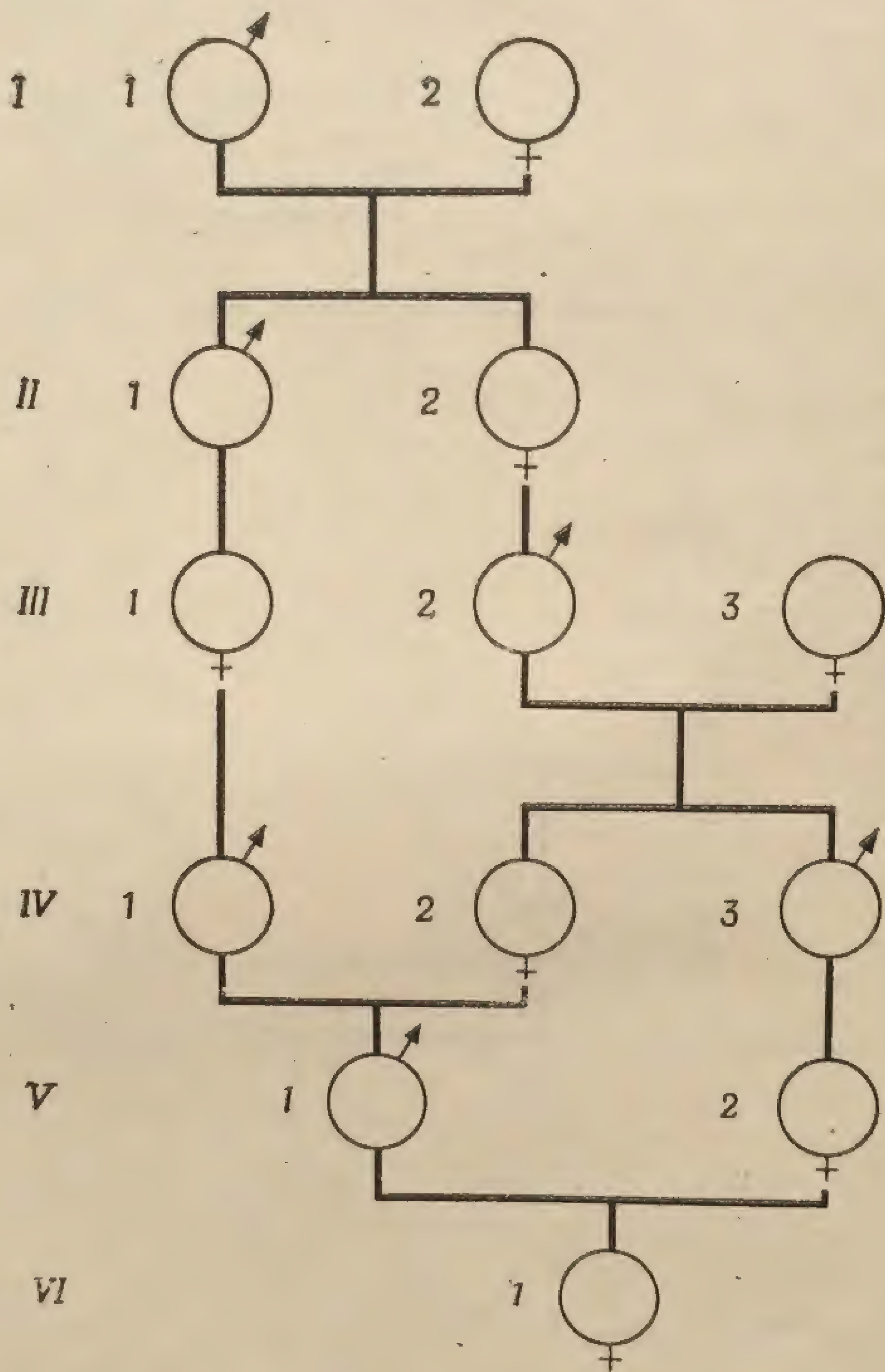


Схема 47.

Здесь общими предками являются I_1 , I_2 и III_2 и III_3 ; и для I_1 равно 10, для I_2 — 10, для III_2 — 6, для III_3 — 6.

$$F = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1} = \left(\frac{1}{2}\right)^9 + \left(\frac{1}{2}\right)^9 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{17}{256}.$$

Бадалян
Белень
«Меди
Болезнь Д
М., 190
Бочков
1971.
Генетика
здрав,
Генетика ч
тов ВС
Гофман
ской го
Изучение
тивный
века, М
Канаев
Конюхо
лезней
Макью
Медицина
ского
Молекуляр
«Меди
Ниль Дж
Основы ц
ской А
Проблемы
«Меди
Проблемы
Проблемы
изд-во
Рачев Л.
возрас
Соколов
цина»,
Туманов
изоанти
изд-во
Хорст А.
ственно
Штерн К
Эфроим
«Меди
Эфроим

ЛИТЕРАТУРА НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

- Бадалян Л. О., Тоболлин В. А., Вельтищев Ю. Е., Наследственные болезни у детей, изд-во «Медицина», М., 1971.
- Беленький Г. Б., Генетические факторы в дерматологии, изд-во «Медицина», М., 1971.
- Болезнь Дауна, под ред. Давиденковой Е. Ф., изд-во «Медицина», М., 1966.
- Бочков Н. П., Хромосомы человека и облучение, Атомиздат, М., 1971.
- Генетика психических болезней, под ред. Эфроимсона В. П., Минздрав, 1970.
- Генетика человека и общественное здравоохранение. Доклад экспертов ВОЗ по генетике человека, № 272, ВОЗ, Женева, 1965.
- Гофман-Кадочников П. Б., Биологические основы медицинской генетики, изд-во «Медицина», М., 1965.
- Изучение популяционной генетики групп населения, ведущих примитивный образ жизни. Доклад экспертов ВОЗ по генетике человека, № 279, ВОЗ, Женева, 1965.
- Канаев И. И., Близнецы и генетика, изд-во «Наука», Л., 1968.
- Конюхов Б. В., Биологическое моделирование наследственных болезней человека, изд-во «Медицина», М., 1969.
- Маккьюсик В., Генетика человека, изд-во «Мир», М., 1967.
- Медицина и патология, под ред. Давиденковой Е. Ф. и Крыжановского Г. Н., изд-во «Медицина», М., 1968.
- Молекулярные основы патологии, под ред. Ореховича В. Н., изд-во «Медицина», М., 1966.
- Ниль Дж., Шэлл У., Наследственность человека, ИЛ, М., 1958.
- Основы цитогенетики человека, под ред. Прокофьевой-Бельговской А. А., изд-во «Медицина», М., 1969.
- Проблемы медицинской генетики, под ред. Бирюкова А. Д., изд-во «Медицина», М., 1965.
- Проблемы медицинской генетики. Сб., изд-во «Медицина», М., 1970.
- Проблемы медицинской энзимологии, под ред. Мардашева С. Р., изд-во «Медицина», М., 1970.
- Рачев Л., Тодоров И., Статева С., Обмен веществ в детском возрасте. «Медицина и физкультура», София, 1967.
- Соколов Н. П., Наследственные болезни человека, изд-во «Медицина», М., 1965.
- Туманов А. К., Томилини В. В., Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека, изд-во «Медицина», М., 1969.
- Хорст А., Молекулярная патология, изд-во «Медицина» и Государственное медицинское издательство, Польша, 1967.
- Штерн К., Основы генетики человека, изд-во «Медицина», М., 1965.
- Эфроимсон В. П., Введение в медицинскую генетику, изд-во «Медицина», М., 1970.
- Эфроимсон В. П., Иммуногенетика, изд-во «Медицина», М., 1971.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абиотрофия 53
 Аборт 30, 190, 411, 412
 Агаммаглобулинемия 398, 409
 Азооспермия 338
 Акантоцитоз (абеталипопротеиде-
 мия) 378
 Акродерматит энтеропатический 362
 Акрокератоз веррукозный 360
 Акроцефалия-синдактилия 309
 Аллергические заболевания 433, 434
 Аллель 38
 Альбинизм 379
 — глазной 147, 256
 — и глухота 273
 — — синдром Чедьяка — Хигаси 408
 Алькаптонурия 379
 Альпера синдром (прогрессирующая
 полиодистрофия мозга) 216, 217,
 237
 Альпорта синдром 276, 333
 Альцгеймера синдром 210, 212, 213
 Амавротическая семейная идиотия
 216, 378
 Аменорея первичная у XX-женщин
 342, 344; см. также Тестикулярная
 феминизация, синдром Тернера
 Амилоидозы 386
 Аминоацидурия общая 379—381
 Амниотония врожденная 216, 217
 Амниотической жидкости клетки (ци-
 тологические и биохимические те-
 сты) 426
 Анафаза 19
 Ангиокератома 147, 362, 378
 Ангионевротический отек и крапив-
 ница 433
 Анемии (а) аутоиммунные 395, 396
 — гемолитическая 395
 — гипохромная 396
 — пернициозная 395, 396
 Анеуплоидия 16, 30—32
 Аниридия 242—244
 Анонихия 360
 Анофтальмия 240, 273
 Антиципация 52
 Ануса атрезия 323
 Анэнцефалия 200—203
 Аорта коарктация 353
 — стеноз 354
 Аплазия кожи врожденная 362
 Арахнодактилия 304

Аргинино-янтариная ацидурия 379
 Ариэнцефалия 188, 205, 240
 Арнольда — Чиари синдром 201—205
 Артрогриппоз множественный 229
 Астма 434
 Атаксия (и) и спастическая пара-
 плегия 220—223
 — с глухотой и пигментным рети-
 ном 222
 — спино-мозжечковые 220
 Атаксия-телеангиэктазия 216, 230
 — Фридрейха 219
 Атопический дерматит 433, 434
 Атрихия с папулезными высыпа-
 ниями 362
 Аутизм 269
 Аутоиммунные болезни 434—437
 Аутосомно-доминантные признаки
 — — возможные типы браков и рас-
 щепление 95, 96
 — — равновесие между мутацион-
 ным процессом и отбором 97, 98
 — — расчет риска 97—108, 456—459
 Аутосомно-рецессивные признаки
 — — возможные типы браков и рас-
 щепление 149—156
 — — кровное родство, влияние на
 оценку риска 156—167
 — — расчет риска 152—167
 — — спорадические случаи 152
 Афибриногенемия врожденная 397
 Ахондроплазия 298, 299
 Amyelogenesis imperfecta 146

Блефарофимоз 239
 Блефарохалазия 239
 Блума синдром 408, 429
 Бонвье — Ульриха синдром 431
 Боталлова протока незаращение 353
 Брахи и расщепление 49, 111, 112
 Брахидактилия 315
 Брюшная стенка, агенезия мускула-
 туры и мочеполовой системы син-
 дром 329

Ваарденбурга синдром 273—275
 Вазомоторный ринит 433, 434
 Ван-ден-Боша синдром 362
 Ван-дер-Вуда синдром 317, 318, 320

Вейла
 Веко, н
 Вердни
 217
 Вернер
 Виллеб
 Вильсо
 лярна
 Вирили
 Вискота
 147, 39
 Витилиг
 Влагали
 Внутриа
 Внутрию
 Внутрие
 добро
 Волчья
 319; см

Галактоз
 Галлерфо
 Гаметог
 Гаргойли
 Гарднера
 Гартнепа
 Гемангио
 Гемангио
 Гемигипе
 Гемиплеги
 Гемофили
 Гемохром
 Генотип 4
 Гентингто
 Гепатит
 точный
 Гены, адд
 — аутосом
 — домина
 — классиф
 — опреде
 — проявле
 — рецесси
 — частота
 Гермафрод
 Гетерозиг
 Гетерозиг
 Гидрамнио
 Гидронефр
 Гидроцефа
 — X-сцепле
 Гипераммо
 Гипербил
 Гиперглици
 Гиперлизин
 Гипероксал
 Гиперпроли
 Гипертелор
 Гиперфосфа
 Гипоакселе
 Гипогонади
 Гипопарати
 389
 Гипопрокон
 Гипопротром
 397
 Гипоспадия
 Гипотиреоз

Вейла — Марчезани синдром 430
 Веко, колобомы 239
 Верднига — Гоффмана болезнь 216, 217
 Вернера синдром 430
 Виллебранда болезнь 398
 Вильсона болезнь (гепатолентикулярная дегенерация) 385
 Вирилизм 343
 Вискота — Олдрича тромбоцитопения 147, 398, 409
 Витилиго 361
 Влагалище недоразвитие 336
 Внутриматочные сращения 298
 Внутритрубные инфекции 414—419
 Внутриэпителиальный дискератоз, доброкачественный 360
 Волчья пасть изолированная 317—319; см. также по синдромам

Галактоземия 370, 373
 Галлерфордена — Шпатца синдром 216
 Гаметогенез 20—28
 Гаргойлизм 375, 376
 Гарднера синдром 400
 Гартнепа болезнь 380
 Гемангиобластома 402
 Гемангиома 368
 Гемигипертрофия 431
 Гемиплегия 231, 232
 Гемофилия 147, 397
 Гемохроматоз (первичный) 385
 Генотип 41
 Гептингтона хорей 210—212
 Гепатит новорожденных гигантоклеточный 327
 Гены, аддитивность 66—70
 — аутосомные, сегрегация 40
 — доминантные 44—46
 — классификация 41—43
 — определение 38
 — проявление 46, 47
 — рецессивные 44—46
 — частота 53
 Гермафродитизм 336—338
 Гетерозигота 41
 Гетерозигот преимущество 61—64
 Гидрамнион 413, 414
 Гидронефроз врожденный 330
 Гидроцефалия 202, 203
 — X-сцепленная 202, 203
 Гипераммониемия 379
 Гипербилирубинемия 385
 Гиперглицинемия 379
 Гиперлизинемия 379
 Гипероксалурия 333, 371
 Гиперпролинемия 236, 379
 Гипертелоризм 311
 Гиперфосфатаземия 386, 387
 Гипоакселеринемия 397
 Гипогонадизм (мужской) 334, 338, 339
 Гипопаратиреоидизм инфантильный 289
 Гипопротромбинемия 397
 Гипотиреоз 268, 388

Гипотония врожденная 217
 Гипофосфатазия 386
 Гиршпрунга болезнь 323
 Гистидинемия 379
 Глаукома 245—247
 Гликогенозы 371
 Гликозурия почечная 381
 Глиома 407
 Глицинурия 350
 Глухонмота 279—287
 Глухота 271—287
 — и пигментный ретинит (синдром Ушера) 272
 Говера дистальная мышечная дистрофия 293
 Голандрическое наследование 49
 Гомозигота 41
 Гомоцистинурия 245, 379
 Гонады дисгенезия 408
 — опухоли 407, 408
 Гоше болезнь 378
 Грыжа пищеводного отверстия 323

Дарье болезнь (фолликулярный дискератоз) 360
 Дауна синдром 31, 175—186, 339, 408
 Двигательного нейрона болезнь 226
 Девственной плевы заращение 335
 Декстрокардия 319, 354
 Де Ланге синдром 429
 Делеции 34
 Дель-Кастилло синдром 339
 Деменция пресенильная 212, 213
 Дефект межжелудочковой перегородки 350, 351
 Дефекты цветового зрения 252, 253
 Диабет несахарный нейрогипофизарный 389
 — — нефрогенный 146, 381
 — сахарный 372—374
 Диакнез 23
 Диастрофическая карликовость 297
 Диафрагмальная грыжа 323
 Дисгерминома 408
 Дискератоз врожденный (Цинслера — Коле — Энгмана синдром) 362
 Дисплазия диафизарная 302, 303
 — эпифизарная врожденная 297
 — — множественная 297
 Дистихиаз 239
 Дистония мышечная деформирующая 210
 Дистрофия множественная 294
 — мышечная, плече-лопаточно-лицевая 291
 Дисхондростеоз 299
 Дисхроматоз 361
 ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) 16, 17, 20, 39
 Дойна сотовидная дистрофия 255
 Доминантность 44—46
 Дюшена мышечная дистрофия 146, 270, 288, 293
 Дюэна синдром 257

Заболевания брюшной полости 326, 327

Задний эмбриотоксон 249
 Затылочная мозговая грыжа 201, 204, 205
 Заячья губа (с волчьей пастью или без нее) 319, 320
 Зигота 15, 27
 Зиготная стадия 22
 Зрачки добавочные, эктопические 244
 Зрительный нерв атрофия 255

Излучение ионизирующее 419—424
 — — генетическое действие 419—423
 — — стерилизующее действие 422, 423
 — — тератогенное действие 423, 424
 Инактивация X-хромосомы, гипотеза 49—52
 Инбридинг коэффициент 157—159, 474—486
 Интерфаза 17—19
 Инцестные браки 171—173
 Ихтиоз 363, 365

Кальмана синдром 339
 Кардиомиопатия семейная 357
 Кариограмма 30
 Кариотип 30
 Карликовость гипофизарная 389
 Картанагера синдром 355
 Катаракта врожденная 250, 251
 — и глухота 274, 275
 — — дисплазия эпифиза врожденная 297
 — — краснуха 416
 — пресенильная и сенильная 252
 — ювенильная 251
 Кератоз волосяной 361
 — фолликулярный 362
 Керубизм 311
 Кистозные заболевания почек 330, 331
 Кистозный фиброз поджелудочной железы 63, 155, 318
 Клейнфельтера синдром 32, 338, 339
 Кленового сиропа болезнь 379
 Клиппель — Фейля синдром 227, 257, 307
 Коккейна синдром 429
 Колобома, колобоматозные дефекты 242—245
 Конечности редукционные аномалии 314
 Консультирование определение 9
 — основные положения 440—444
 Косоглазие 257
 Косолапость 313
 «Кошачьего крика» синдром 191, 207
 Кранио-карпо-тарзальная дистрофия 310
 Кранио-ключичный дизостоз 304
 Кранио-метафизарная дисплазия (болезнь Пайля) 301, 302
 Красная волчанка системная 436
 Краснуха 415—417
 — и глухота 279
 Креатинкиназа 147, 291—293, 470

Кретинизм 389
 Криглера — Наджара синдром 230, 382
 Криптофтальм 240, 241
 Кристмаса болезнь 397
 Кровное родство 168—173, 474—486
 Кровь, свертывание, нарушения 397, 398
 Кроссинговер 23, 39
 Крузона болезнь 309
 Ксантинурия 382
 Ксеродерма пигментная 401

Ладонно-подошвенный гиперкератоз 361
 Лайон гипотеза 51, 52
 Легочная артерия, стеноз 350—352
 Лейкемия 408, 409
 Лейкодистрофии 224, 225
 Лейконихия 361
 Лептотенная стадия 22
 Лери пленостеоз 305
 Летальные эквиваленты 170, 171
 Леттерера — Сиве синдром 430
 Лизенцефалия (агирия) 207
 Линдау болезнь 402
 Липидный метаболизм 216
 — — нарушения 377, 378
 Липома множественная 401
 Липопроотеидемия 377, 378
 Лоренса — Муна — Бидля синдром 430
 Лоу синдром (глазо-черепно-почечный синдром) 146, 218, 386
 Луче-локтевой синостоз 314
 Льюиса синдром 356

Маделунга аномалия 299, 333
 Макроцефалия 207
 Малых губ сращение 335
 Маринеско — Сьёгрена синдром 222
 Марото — Лами синдром 376
 Марфана синдром 245, 304, 346
 Матка двурогая 335
 — отсутствие 335
 Мафуччи синдром 301
 Медулобластома 407
 Мейоз 19—27
 Меланома глаза 404
 Мелькерсона болезнь 429
 Менингиома 407
 Менке синдром 206
 Метафаза 17—19
 Метафизарная дисплазия 301, 302
 Метафизарный дизостоз (метафизарная хондродистрофия) 299
 Метгемоглобинемия 399
 Метионинемия 379
 Miastenia gravis 227
 Мигрень 229
 Микромелия 297, 299, 300
 Микрофакия 244
 Микрофтальм 240
 — и глухота 273
 Микроцефалия 206, 207, 216, 273
 — вызванная цитомегаловирусной инфекцией 415

Микседема
 Милроя бо
 Миозит ос
 Миопия 247
 — и ночна
 — — отсло
 Миотония
 лезнь) 29
 Митоз 17—1
 Множествен
 ных желе
 — жировые
 Множествен
 Мозаицизм
 197
 Мозговая г
 Мозжечка
 Мозолистог
 Монилетрик
 Моносомия
 Моркио син
 Мукополиса
 Мутагенные
 Мутант 54,
 Мутация 43,
 Мышечная
 — — аутосо
 — — плече-л
 — — тазово
 — — типа Б
 — — — Гове
 — — — Дюш
 Найхана син
 Нарколепсия
 Недержание
 Незаращение
 городки 35
 — мочевого
 Нейроаксона
 тельбергер
 Нейропатия
 — прогресси
 ская 216, 2
 Нейрофибром
 гаузена) 21
 Непереносим
 Нефротическ
 Нечувствител
 ром 216
 Нимапа — Пи
 Нистагм 256
 Норри болезн
 Ночная слеп
 Нэгели синди
 Облысение 36
 — очаговое 3
 Огуши болезн
 Оксипролинем
 Олбрайта син
 брозная дис
 Оогенез 20, 23
 Опухоли 400—
 — яичка 407
 — Вилма 406
 Оро-дигито-фа
 Оротикоациду

Микседема 435
 Милроя болезнь 432
 Миозит оссифицирующий 295
 Миопия 247, 248
 — и ночная слепота 252, 253
 — — отслойка сетчатки 255
 Миотония врожденная (Томсена бо-
 лезнь) 294
 Митоз 17—19
 Множественные аденомы эндокрин-
 ных желез 401
 — жировые кисты 361
 Множественный склероз 227
 Мозаицизм хромосомный семейный
 197
 Мозговая грыжа 202
 Мозжечка аплазия и дисплазия 208
 Мозолистого тела агенезия 206
 Монилетрикс 361
 Моносомия 17
 Моркио синдром 297, 376
 Мукополисахаридоз 375—377
 Мутагенные агенты 419—423
 Мутант 54, 60, 95, 109
 Мутация 43, 44
 Мышечная дистрофия 288—291
 — — аутосомно-рецессивная 290
 — — плече-лопаточно-лицевая 291
 — — тазового пояса 291
 — — типа Беккера 289
 — — — Говера 293
 — — — Дюшена 147, 289, 290, 471—473

 Найхана синдром 146, 218, 230, 338, 426
 Нарколепсия 22
 Недержание пигмента 362
 Незаращение межпредсердной пере-
 городки 352
 — мочевого хода 329
 Нейроаксональная дистрофия (Сей-
 тельбергера) 216
 Нейропатия гипертрофическая 210
 — прогрессирующая сенсорная дет-
 ская 216, 218
 Нейрофиброматоз (болезнь Рекли-
 гаузена) 210, 213
 Непереносимость фруктозы 370
 Нефротический синдром 332
 Нечувствительность к боли, синд-
 ром 216
 Нимана — Пика болезнь 378
 Нистагм 256
 Норри болезнь 241
 Ночная слепота 252
 Нэгели синдром 361

 Облысение 363
 — очаговое 360
 Огуши болезнь 253
 Оксипролинемия 379
 Олбрайта синдром (полиостозная фи-
 брозная дисплазия) 306
 Оогенез 20, 23
 Опухоли 400—410
 — яичка 407
 — Вилма 406
 Оро-дигито-фациальный дизостоз 310
 Оротикоацидурия 382

Остаточная зрачковая пленка 244
 Остеопетроз (Альберса — Шенберга
 болезнь) 301
 Остеопойкилоз 303
 Остеопороз 303
 Остеосклероз 303
 Острая кишечная непроходимость 326
 Отбор 55, 56
 Огосклероз 286
 Оценка риска 51, 52, 460—473
 Osteochondritis dissecans (Осгуда —
 Шлаттера, Келера, Пертеса бо-
 лезнь) 306
 Osteogenesis imperfecta 286, 302, 303
 Osteopathia striata 305

 Панкреатит наследственный 317
 Папийона — Лефевра синдром 362
 Паралич дрожательный (болезнь
 Паркинсона) 227
 Параличи атаксические 232
 — центрального происхождения 230—
 232
 Патау синдром (трисомия-D) 31, 186
 Пахидермопериостоз 306
 Пахионихия врожденная 361
 Пахитенная стадия 22, 24
 Педжета болезнь 304
 Пейтца — Егера синдром 400
 Пенетрантность 70, 456
 Пентозурия 370
 Переразгибание коленного сустава
 314
 Периодический паралич 210, 294
 Пернициозная анемия 395
 Перонеальная амиотрофия (синдром
 Шарко — Мари — Туса) 219, 220
 Печени поликистоз 327, 331
 Пигментный ретинит 147, 253, 430
 — — и глухота 272
 — — — ночная слепота 253
 Пика кортикальная атрофия 210, 212,
 213
 Пикнодизостоз 304
 Пилоростеноз 324
 Подагра 381, 382
 Полигенное наследование 64—70
 — — пороговые механизмы 65—70
 — — эмпирический риск 89—92
 Полидактилия 315
 Полиморфизм 61—64
 Полиплоидия 17, 30, 190
 Полипоз толстого кишечника 400
 Полицитемия истинная 397, 409
 Половой хроматин 33, 34, 51, 195
 Популяционная генетика 53—71
 Порокератоз 361
 Порфирия 383
 — острая интермиттирующая (швед-
 ского типа) 383
 — эритропоэтическая 383
 Порэнцефалия 208
 Почечно-каменная болезнь 333
 Прадера — Вилли синдром 339
 Признак и частота гена 113—116
 Приспособленность 57—60, 67
 Прометафаза 17—19
 Прямой кишки сужение 323

Псевдогипопаратиреоидия (Олбрайта
остеодистрофия) 387
Псевдоксантома эластическая 362

Ретинобластома 402, 403
Рефракция аномалии 247, 248
Рецессивность 44—46
Ригера синдром 249, 429
Риск, оценка, принципы 72—108, 440
— способы выражения 10, 440—444
— эмпирический 69, 89—92
Роговица аномалии 248, 249
— дистрофия 249, 250
— — эндотелиальная 250
— — эпителиальная 250
Ротмунда — Томсона синдром 362,
430

Санфилиппо синдром 376
Серрегант 60, 61, 95, 110
Сердце болезни и аномалии 355—
358
Серповидноклеточность 394
Сетчатка отслойка 255
Сильвера синдром 432
Симфалангия 316
Синдактилия 316
Синдромы (см. по названиям)
Сирингомиелия 220
Слуховой проход наружный, анома-
лии развития 287
Смита — Лемли — Опитца синдром
334, 430
Спастические параличи 231
— параплегии 222, 223
Сперматогенез 20, 21
Спинальная атрофия 216
Спорадические случаи 58, 93, 98, 99,
152, 153
Спутники хромосом 30
Среднее ухо аномалии развития 287
Степень родства 70, 71
Стюарта фактор дефицит 397
Сфероцитоз 392
Сцепление генетическое 48
— с полом 48, 49—52
Сьегрена — Ларсона синдром 216,
223, 303
Spina bifida 201
Situs viscerus inversus 319, 354

Тазового пояса мышечная дистрофия
291
Талассемия 394
Телеангиектазия, наследственная ге-
морагическая (Рандю — Ослера —
Вебера болезнь) 369
Телофаза -19
Терминальный илеит (Крона болезнь)
326
Тернера синдром 32, 195, 196, 290, 329,
340, 341, 345, 431
Тестикулярная феминизация 336, 340,
341, 343
Тетраплоидия 17
Тиреотоксикоз врожденный 387

Тирозинемия 379
Транслокации 35
Транспозиция магистральных сосу-
дов 353, 354
Тремор эссенциальный 210
Триплоидия 17, 30, 190
Трисомия 17, 31
Трисомия-D см. синдром Патау
Трисомия-E см. синдром Эдвардса
Тричер — Коллинза — Франчесетти —
Клейна синдром 276, 311, 312
Тромбоцитопения 398
Туберозный склероз 210, 213—215

Углеводный обмен, нарушения 370 —
374
Умственная отсталость 259—266
Ушера синдром 254, 272

Фабри болезнь 147, 362, 378; см. так-
же ангиокератома
Фалло тетрада 350, 351
Фанкони анемия 395, 408, 429
— синдром 381
Фарбера липогрануломатоз 362
Фенилкетонурия 262, 379
Фенокопии 240, 241, 243, 279, 282, 284
Фенотип 41
Фибриназы дефицит 397
Фиброз печени врожденный 327
Фиброматоз десен с гипертрихозом
361
Франсуа дисцефалия см. синдром
Халлермана — Штрайфа
Фруктозурия 370

Хагемана фактор дефицит 397
Халлермана — Штрайфа синдром 310
Хальгрека синдром 222
Ханда — Шуллера — Кристиана бо-
лезнь 430
Хантера синдром 146, 218, 376
Харди — Вейнберга закон 59, 60
Хасимото болезнь 435
Хурлер синдром 375, 376
Хиппеля — Линдау синдром 402
Хольта — Орама синдром 352, 355
Хондродисплазия (физарные диспла-
зии) 298—300
Хондродистрофия плода 299, 300
Хондроктодермальная дисплазия см.
Элиса — Ван-Кревельда синдром
Хореатетоз 230
Хорея, наследственная доброкаче-
ственная 210
— Гентингтона 210
Хориоретинит 419
Хромосомные аномалии 30—38
Хромосомы (а) акроцентрические 27
— аутосомы 16
— дицентрические 36
— классификация и идентификация
28, 29
— метафазные 27—30
— метацентрические 27

Хромосом
тура 15
— поведе
— в ми
— половы
— субмета
Хрусталик
— эктопия

Центромер
Центросом
Циклопия
Цирроз пе
Цистатион
Цистиноз
Цистинури
Цитомегал
Цоллингера

Чедьяка —
Черепно-ли
312

Шейе синдр
Шерстисты
Шизофрени
Шпиглера —
Штейна — Л

Эдвардса с

Хромосомы (а) описание и структура 15—38
— поведение в мейозе 10—27
— — в митозе 17—19
— половые (X и Y) 15, 21, 29
— субметацентрические 28
Хрусталик, аномалия формы 244
— эктопия 244; см. также Катаракта

Центромера 16
Центросома 19
Циклопия 240, 241
Цирроз печени ювенильный 327
Цистатионинурия 379
Цистиноз 380
Цистинурия 333, 380
Цитомегаловирусная инфекция 415
Цоллингера — Эллисона синдром 401

Чедьяка — Хигаси синдром 408
Черепно-лицевой дизостоз 287, 308—312

Шейе синдром 376
Шерстистые волосы 361
Шизофрения 266—270
Шпиглера — Брука опухоли 401
Штейна — Левенталя синдром 344

Эдвардса синдром 31, 186, 187, 189, 329

Экзостоз множественный (диафизарная аклазия) 302
Эктодермальная дисплазия 146, 365

Эктопия мочевого пузыря 335
Эктродактилия 313
Элерса — Данлоса синдром 361
Элиса — Ван-Кревельда синдром 299, 346

Эллиптоцитоз 392
Эндокарда фиброэластоз 356
Энгельмана болезнь 303
Энтропион 239
Энхондроматоз (болезнь Олье, множественные энхондромы) 301

Эпиблефарон 239
Эпидермолиз буллезный 365
Эпикант 239

Эпилепсия 233
— височная очаговая 235
— миоклоническая 236
— расчет риска при 235
— «световая» 236
Эписпадия у женщин 335
— — мужчин 334
Эпифизарные дисплазии 297

Язвенный колит 326
Яички неспущенные 335
— удвоение 335
Яичники, отсутствие 336

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию	5
Из предисловия авторов	8
Глава I. Введение	9
Глава II. Элементы генетики	15
Хромосомы	16
Митоз. Поведение хромосом при делении соматических клеток	17
Мейоз	19
Метафазные хромосомы соматических клеток человека	27
Хромосомные аномалии	30
Гены	38
Генотип и фенотип	41
Гетерозиготность и гомозиготность	41
Классификация генов	41
Мутационный процесс	43
Доминантность и рецессивность	44
Различная степень проявления вредных мутаций	46
Сцепление	48
Гены, сцепленные с полом	48
Некоторые особенности моногенных поражений	52
Антиципация (опережение)	52
Абиотрофия	53
Элементы популяционной генетики	53
Частота гена	53
Отбор	55
Повторно возникающие мутации	56
Равновесие между мутационным процессом и отбором	57
«Мутанты» и «сегреганты»	60
Символы, используемые для обозначения доминантных и рецессивных генов и их частот	61
Термин «носитель»	61
Прочие механизмы, поддерживающие равновесие частот генов	61
Полигенное наследование	64
Пороговые механизмы	65
Предсказания, основанные на моделях полигенного на-	

Глава III

Типы с
Мо
Ош
дит
Сн
ся
Вл
вер
Оценка
Эм
вст
ных
Оце
ски
Лит

Глава IV

Типы б
Аутосом
Спо
Поя
лен
ным
Аутосом
ностью
Вер
бра
ным
ния
Про
диче

Глава V. I

сче
Общие
Типы бр
О н
стот
и ж
ных
Част
Соот
ных

следования с пороговым эффектом	66
Степени родства	70
Литература	71
 Глава III. Принципы оценки риска	72
Типы оценки риска	73
Моногенные признаки	73
Оценка риска появления пораженного потомства у родителей с известным генотипом	73
Ситуация, когда генотипы родителей, консультирующихся по прогнозу потомства, не установлены	78
Влияние факта рождения в семье здоровых детей на вероятность специфичных генотипов у родителей	81
Оценка эмпирического риска	89
Эмпирическая оценка риска в случаях достаточно часто встречающихся заболеваний при наличии семейных данных	89
Оценка риска в случаях редких поражений, генетический механизм которых неизвестен	92
Литература	94
 Глава IV. Признаки, контролируемые аутосомными доминантными генами	95
Типы браков	95
Аутосомные доминантные гены с постоянной пенетрантностью	97
Спорадические случаи	98
Появление двух или более пораженных в первом поколении в случае признаков, контролируемых доминантными генами с постоянной пенетрантностью	99
Аутосомные доминантные гены с непостоянной пенетрантностью	100
Вероятности появления различных типов потомства в браке между пораженным индивидуумом и неродственным непораженным партнером (определение до рождения детей)	103
Проблемы, возникающие при консультировании спорадических случаев	106
 Глава V. Признаки, контролируемые рецессивными генами, сцепленными с X-хромосомой	109
Общие положения	109
Типы браков	110
О некоторых количественных соотношениях между частотами признаков у мужчин. Частоты генов у мужчин и женщин и частоты возникновения вредных рецессивных мутаций, сцепленных с X-хромосомой	113
Частота гетерозиготных женщин в популяции	113
Соотношение сегрегантов и мутантов среди гетерозиготных женщин	114

Доля пораженных мужчин — первых реципиентов новой мутации, т. е. мутантов	114
Предположение о гетерозиготности женщин	115
Подходы к оценке риска для рецессивных признаков, сцепленных с X-хромосомой	116
Оценка риска в случаях, когда ни один из прямых предков пораженного индивидуума не может быть идентифицирован как предположительно гетерозиготный носитель	136
Оценка вероятности того, что определенные непораженные женщины являются гетерозиготными носителями рецессивных генов, сцепленных с X-хромосомой	137
Выявление женщин — гетерозиготных носителей рецессивных генов, сцепленных с X-хромосомой	146
Глава VI. Признаки, контролируемые аутосомными рецессивными генами	149
Типы браков	149
Некоторые особенности наследования рецессивных генов	151
Некоторые аспекты распределения рецессивных генов в популяции	151
Спорадические случаи	152
Оценка риска	153
Брак между двумя гетерозиготами $Aa \times Aa$	153
Брак пораженного индивидуума с партнером, не состоящим с ним в родстве	153
Браки родственников пораженных индивидуумов с партнерами, не состоящими с ними в родстве	154
Примеры, иллюстрирующие оценку риска в случае поражений, вызываемых рецессивными генами, при неродственных браках	155
Влияние родственного брака на вероятность выщепления рецессивных признаков в семьях с вредными генами	157
Глава VII. Кровное родство	168
Общие замечания по поводу браков между родственниками	168
Вероятность мертворождений и преждевременной смерти в потомстве родственных браков	170
Потомство инцестных браков	171
Литература	173
Глава VIII. Нарушения, вызванные хромосомными аномалиями	174
Синдром Дауна	175
Величины риска для sibсов ребенка с синдромом Дауна	177
Спорадические случаи D/G-транслокационного синдрома Дауна	180
Трисомия по хромосомам группы D при синдроме Патау и по хромосомам группы E при синдроме Эдварда	186

Другие
Пол
Структу
Дел
Удв
Рец
Оце
ных
Кол
Аномали
Оце
дией
нии
Стр
Семейны
Лит

лава IX.

Грубые
системы
Анэ
Spin
Зат
Моз
Гид
Аген
Мик
Мак
Лиз
Пор
Апл
Моноген
центр
Заб
мые
Заб
мые
Заб
мые
Клиниче
забо
Пер
Туса
Заболе
к моно
ное пр
Бол
Дет
Эпи
Лит

Другие аутосомные анеуплоидии	187
Полиплоидия	190
Структурные аномалии аутосом	190
Делеции, или нехватки хромосомного материала	190
Удвоение части хромосомного материала	191
Реципрокные транслокации хромосомного материала	191
Оценка риска при нехватках, дупликациях и реципрок- ных транслокациях	194
Кольцевые и дицентрические хромосомы	194
Аномалии половых хромосом	194
Оценка риска для потомства индивидуумов с анеуплои- дией по половым хромосомам или мозаицизмом по ли- нии анеуплоидных клеток	195
Структурные аномалии половых хромосом	196
Семейный мозаицизм	197
Литература	197

Глава IX. Дефекты и заболевания центральной нервной сис- темы 199

Грубые врожденные пороки развития центральной нервной системы	200
Анэнцефалия	200
Spina bifida	201
Затылочная мозговая грыжа	201
Мозговая грыжа	202
Гидроцефалия	202
Агенезия мозолистого тела	206
Микроцефалия	206
Макроцефалия	207
Лизэнцефалия (агирия)	207
Порэнцефалия	208
Аплазия и дисплазия мозжечка	208
Моногенные заболевания с преимущественным поражением центральной нервной системы	208
Заболевания центральной нервной системы, определяе- мые аутосомными доминантными генами	210
Заболевания центральной нервной системы, определяе- мые аутосомными рецессивными генами	215
Заболевания центральной нервной системы, определяе- мые генами, сцепленными с X-хромосомой	218
Клинически и(или) генетически гетерогенные моногенные заболевания	218
Перонеальная амиотрофия (синдром Шарко — Мари — Туса)	219
Заболевания центральной нервной системы, не относящиеся к монофакторным, но при которых отмечено наследствен- ное предрасположение	226
Болезни двигательного нейрона	226
Детские церебральные параличи	230
Эпилепсия	233
Литература	237

Глава X. Дефекты и заболевания глаз	238
Дефекты век	239
Дефекты слезных желез и протоков	240
Анофтальм, микрофтальм, криптофтальм и циклопия	240
Анофтальм	240
Микрофтальм	241
Криптофтальм	241
Циклопия	242
Дефекты глазного яблока типа колобомы	243
Колобома радужной оболочки	243
Колобома хрусталика	243
Колобома сосудистой оболочки и сетчатки	243
Аниридия и врожденная аплазия радужной оболочки	243
Добавочные зрачки и эктопия зрачка (поликория и корэктопия)	244
Микрофакия, сферофакия и неправильная форма хрусталика	244
Остаточная зрачковая пленка (<i>membrana pupillaris persistens</i>)	244
Эктопия хрусталика	245
Псевдоколобома желтого пятна	245
Глаукома	245
Врожденная глаукома — буфтальм	246
Ювенильная глаукома	246
Первичная глаукома взрослых	247
Аномалии рефракции	248
Аномалии роговицы	248
Стафилома роговицы	248
Микрокорнеа	249
Уплотнение роговицы (<i>Cornea plana</i>)	249
Мегалокорнеа	249
Кератоконус	249
Задний эмбриотоксон	249
Дистрофии роговицы	250
Катаракта	250
Врожденные катаракты	251
Ювенильные катаракты	252
Пресенильные и сенильные катаракты	252
Функциональные нарушения	252
Ночная слепота	253
Дефекты цветового зрения	253
Дегенеративные заболевания сосудистой оболочки и сетчатки	253
Пигментный ретинит	254
Хориоретинальные абнотрофии	254
Склероз сосудистой оболочки	255
Дистрофия желтого пятна	255
Сотовидная дистрофия Дойна	255
Отслойка сетчатки	255
Наследственные формы атрофии зрительного нерва	256
Поражение наружных глазных мышц	256
Нистагм	256

Косоглазие
Синдром
Тёрка)
Литература

Глава XI. Умственная отсталость

Умственная отсталость
Психическая отсталость
Шизофрения
Эффект
Атипичная
Психоз
Литература

Глава XII. Глухота и слепота

Глухота как болезнь
Глухота как дефект
Глухота как симптом
Глухота как следствие
ром Д
Другие
Синдром
Челюсти
Французский
Другие
Х-сцепленный
Связанный
ский к
Связанный
зультат

Постнатальное

нием

Глубокая
(«глухонемая»)

Аутосо-доминантно
Аутосо-доминантно
Х-сцепленно

Основы отологии

Глубокая
Аутосо-доминантно

Отосклероз
Глухота

уха с
Литература

Глава XIII. Мышечные заболевания

Мышечные заболевания
Проявления
фия у

Косоглазие	257
Синдром Дюэйна (синдром Стиллинга — Дюэйна — Тёрка)	257
Литература	258

Глава XI. Умственная отсталость и психические болезни . . . 259

Умственная отсталость	259
Психические болезни	266
Шизофрения	266
Эффективные психозы	268
Атипичные психозы	269
Психозы у детей	269
Литература	270

Глава XII. Глухота 271

Глухота как часть того или иного синдрома	272
Глухота с пигментным ретинитом (синдром Ушера)	272
Глухота и зоб (синдром Пендреда)	272
Глухота и дефект проводящей системы сердца (синдром Джервела и Ланге — Нильсона)	273
Другие аутосомно-рецессивные синдромы	273
Синдром Ваарденбурга	273
Челюстно-лицевой дизостоз типа Тричера — Коллинза — Франчесетти — Клейна	276
Другие аутосомные доминантные синдромы	276
Х-сцепленные синдромы, связанные с глухотой	277
Связанные с врожденной глухотой синдромы, генетический компонент которых не известен	277
Связанные с глухотой синдромы, возникающие в результате внутриутробного поражения плода	277
Постнатальная приобретенная глухота с ранним проявлением	278
Глубокая идиопатическая глухота воспринимающего типа («глухонмота»)	279
Аутосомно-рецессивная глухота	280
Аутосомно-доминантная глухота	281
Х-сцепленная рецессивная глухота	281
Основы оценки риска	281
Глубокая неохарактеризованная детская глухота	281
Аутосомная доминантная глухота воспринимающего типа	285
Отосклероз	286
Глухота при аномалиях развития наружного и среднего уха с поражением внутреннего уха (или без него)	287
Литература	287

Глава XIII. Аномалии мышц 288

Мышечные дистрофии	288
Проявляющаяся в детском возрасте мышечная дистрофия у мужчин	288

Проявляющаяся в детском возрасте мышечная дистрофия у женщин	290
Дистрофия мышц тазового пояса	291
Плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия	291
Оценка риска	291
Выявление носителей X-сцепленной мышечной дистрофии биохимическими методами	291
Менее распространенные типы мышечной дистрофии	293
Дистальная мышечная дистрофия Говера	293
Врожденные мышечные дистрофии	293
Другие аномалии мышц	294
Литература	295
Глава XIV. Болезни с преимущественным поражением скелета	296
Генерализованные поражения скелета	296
Эпифизарные дисплазии	297
Хондродисплазии (физарные дисплазии)	293
Метафизарные дисплазии	301
Диафизарные дисплазии	302
Смешанная группа поражений скелета	304
Дизостозы, характеризующиеся аномалиями черепа, лица и генерализованными аномалиями скелета	308
Аномалии конечностей	311
Литература	316
Глава XV. Аномалии и болезни органов пищеварения	317
Болезни, определяемые единичными генами	317
Врожденные аномалии, определяемые неединичными генами	319
Другие аномалии и болезни органов пищеварения	326
Литература	328
Глава XVI. Аномалии и болезни мочеполовой системы	329
Аномалии половых органов у мужчин	333
Аномалии женских половых органов	335
Недифференцированный тип наружных половых органов у новорожденных	336
Гипогонадизм у мужчин	338
Аномалии полового развития у женщин	340
Литература	345
Глава XVII. Аномалии и болезни сердечно-сосудистой системы	346
Врожденные пороки сердца	346
Некоторые общие соображения	346
Некоторые причины затруднений при оценке риска	347

Глава X

Забол
нами

Л

Забол
нами

Х-

Идент
следов

Их

Об

Бу

Эк

По

Не

На

лез

Ли

Глава XI

Наруш

Са

Му

Наруш

Ли

Др

Врожд

Пе

Ам

нал

Наруш

По

Наруш

На

На

Забол

Другие

Болезн

Бол

По

Ряд обобщений, которые могут послужить отправной точкой при оценке риска	349
Оценка риска	349
Пороки сердца, связанные с другими аномалиями	355
Другие аномалии сердца	356
Семейная кардиомиопатия	357
Ишемическая болезнь сердца	358
Литература	359
Глава XVIII. Наследственные болезни кожи	360
Заболевания, определяемые аутосомными доминантными генами	360
Ладонно-подошвенный гиперкератоз	361
Заболевания, определяемые аутосомными рецессивными генами	362
Х-сцепленные рецессивные заболевания	362
Идентичные или сходные заболевания, которые могут наследоваться по-разному	362
Ихтиозы	363
Облысение	363
Буллезный эпидермолиз	365
Эктодермальные дисплазии	365
Псориаз	365
Невусы и гемангиомы	368
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю — Ослера — Вебера)	369
Литература	369
Глава XIX. Нарушения обмена веществ	370
Нарушения углеводного обмена	370
Сахарный диабет	372
Мукополисахаридоз	375
Нарушения жирового обмена	377
Липопроотеидемии	377
Другие липидозы	377
Врожденные нарушения аминокислотного обмена	379
Первичные нарушения аминокислотного обмена	379
Аминоацидурии, связанные с поражением почечных канальцев	379
Нарушения пуринового обмена	381
Подагра	381
Нарушения обмена порфирина и гема	383
Наследственные порфирии	383
Нарушения обмена гема	385
Заболевания, связанные с обменом металлов	385
Другие нарушения обмена	386
Болезни эндокринных желез	387
Болезни щитовидной железы	387
Поражения паращитовидных желез	389

Поражения гипофиза	389
Нарушения метаболизма стероидов	390
Литература	390
Глава XX Наследственные болезни крови	392
Анемии	392
Наследственные гемолитические анемии	392
Гемолитические анемии как проявление гемоглобинопатии	394
Наследственные негемолитические анемии	391
Аутоиммунные гемолитические анемии	395
Аутоиммунные негемолитические анемии	395
Аутоиммунная гипохромная анемия	396
Истинная полицитемия	397
Нарушения свертывания крови	397
Недостаточность факторов свертывания	397
Тромбоцитарная недостаточность	398
Агаммаглобулинемия — гипогаммаглобулинемия	398
Метгемоглобинемия	399
Литература	399
Глава XXI. Опухоли	400
Опухоли, определяемые в основном единичными генами	400
Рак отдельных органов	404
Лейкемии	408
Раковые семьи	409
Литература	410
Глава XXII. Медико-генетическое консультирование беременных; действие мутагенных и тератогенных агентов	411
Спонтанный аборт	411
Аборт, связанный с хромосомными аномалиями или вызванный ими	411
Случаи спонтанного аборта при нормальных хромосомах у родителей (цитологические данные о плоде отсутствуют)	412
Пузырный занос	413
Гидрамнион	413
Аномалии развития в потомстве у женщин с врожденными аномалиями матки	414
Внутриутробные инфекции	414
Внутриутробная цитомегалическая инфекция	415
Внутриутробная инфекция вирусом краснухи	415
Риск, связанный с действием ионизирующего излучения	419
Генетический риск	419
Гибель половых клеток и стерилизация под действием ионизирующего излучения	422

Тер
Рис
обл
Генетич
химичес
Тератог
химичес
Определ
ческой

Лит

Глава XX

Синдром

Ауто

Ауто

Синд

ракт

Смешанн

Ауто

Rh-н

Случ

деле

Лите

Глава XXI

Приложе

Родо

зигот

Родо

зигот

сульт

Родо

на ос

Велич

дичес

Приложе

Приложе

1. Апр

у ко

род

Тератогенное действие ионизирующего излучения . . .	423
Риск возникновения лейкемии и других опухолей после облучения плода in utero	424
Генетический эффект лекарственных препаратов и других химических соединений	424
Тератогенное действие лекарственных препаратов и других химических соединений	424
Определение состояния плода путем исследования амниотической жидкости	426
Литература	427
Глава XXIII. Некоторые синдромы и заболевания	429
Синдромы	429
Аутосомные доминантные синдромы	429
Аутосомные рецессивные синдромы	429
Синдромы с неустановленным типом наследования, характеризующиеся высокой частотой в семьях	431
Смешанная группа заболеваний	431
Аутоиммунные болезни	434
Rh-несовместимость между матерью и плодом	437
Случаи множественных врожденных аномалий неопределенного характера	437
Литература	438
Глава XXIV. Наши пациенты и волнующие их проблемы	440
Приложение 1. Более сложные ситуации при консультировании в случаях аномалий, определяемых аутосомными доминантными генами с постоянной пенетрантностью	445
Родословные, в которых был предположительно гетерозиготным предок	445
Родословные, в которых был предположительно гетерозиготный предок, а все дети лица, обратившегося в консультацию, не поражены	447
Родословные, для которых величину риска определяют на основе появления спорадического случая	450
Величина риска для sibса одного из родителей в спорадическом случае	453
Приложение 2. Оценка пенетрантности	456
Приложение 3. Некоторые трудности, связанные с определением риска в случае X-сцепленных признаков	460
1. Априорные вероятности гетерозиготности женщины, у которой нет ни пораженных sibсов, ни пораженных родственников с материнской стороны	461

2. Влияние наличия непораженных братьев и сыновей на оценку вероятности гетерозиготности матери пораженного мальчика (случай спорадический)	461
3. Влияние наличия непораженных братьев и дядей на вероятность для гетерозиготной женщины быть мутантной или сегрегантной гетерозиготой	468
4. Сочетание биохимических вероятностей с данными родословных	470
Приложение 4. Расчет коэффициента инбридинга	474
Простой случай кровного родства, когда родители ребенка имеют только одного или двух общих предков .	474
Литература на русском языке	487
Предметный указатель	488

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу:

129820, Москва, И-110, ГСП,
1-й Рижский пер., 2,
издательство «Мир».

А. Стивенсон, Б. Дэвисон

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Редактор Е. А. Яновская Художник А. П. Купцов
Художественный редактор Ю. Л. Максимов
Технический редактор Н. И. Борисова
Корректор Н. А. Гиря

Сдано в набор 24/V 1972 г. Подписано к печати 20/XI 1972 г. Бум. кн. журн.
84×108 1/32 = 7,88 бум. л. Усл. печ. л. 26,46 Уч.-изд. л. 23,85 Изд. № 4/6199
Цена 1 р. 86 к. Заказ 202

Издательство «Мир»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ордена Трудового Красного Знамени
Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой
«Союзполиграфпрома» при Государственном комитете Совета Министров СССР
по делам издательств, полиграфии и книжной торговли
г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29

сыновей
тери по-
. . . . 461
ядей на
ыть му-
. . . . 468
ными ро-
. . . . 470
. . . . 474
тели ре-
редков . 474
. . . . 487
. . . . 488

иги,
дру-

ВАННИЕ

цов

Бум. кн. журн.
Изд. № 4/6199

Соколовой
Министров СССР
торговли
29

1p. 86r.

А. С. Милославский, Б. Д. Давыдов.

МЕДИКО-ЛЕЧЕБНОЕ КОМПЬЮТЕРИЗОВАННОЕ